GREGG M. SINCLAIR LIBRARY
UNIVERSITY OF HAWAII

EXPERIENTIA

EST EXPERIENTIA SCIENTIA PARACELSUS

MONATSSCHRIFT FÜR DAS GESAMTE GEBIET DER NATURWISSENSCHAFT
REVUE MENSUELLE DES SCIENCES PURES ET APPLIQUÉES
RIVISTA MENSILE DI SCIENZE PURE E APPLICATE
MONTHLY JOURNAL OF PURE AND APPLIED SCIENCE

Herausgeber:
A.v.MURALT · L.RUZICKA · J.WEIGLE
Bern Zürich Genève
Redaktion: P.-D. Dr. H. Mislin, Basel

VERLAG BIRKHÄUSER AG., BASEL 10 – SCHWEIZ – SUISSE – SVIZZERA – SWITZERLAND
Telephon: Basel Nr. 4 98 00 - Telegr.-Adr.: Edita Basel

Vol. I - Nr. 7 15. Oktober 1945 Fr. 2.—

INHALT - SOMMAIRE - SOMMARIO - CONTENTS

M. DE QUERVAIN: Schnee als kristallines Aggregat 207
H. LEHR und H. BLOCH: Zur Chemotherapie der Tuberkulose 212
W. H. SCHOPFER: Les tests microbiologiques pour la détermination des vitamines (suite) 219

Vorläufige Mitteilungen - Communications provisoires
Comunicazioni provvisorie - Preliminary reports

W. FEITKNECHT: Die Struktur der Cadmiumhydroxyhalogenide $CdCl_{0,67}(OH)_{1,33}$, $CdBr_{0,6}(OH)_{1,4}$, $CdJ_{0,5}(OH)_{1,5}$ 230
E. LÜSCHER und J. ZWISLOCKI: Über An- und Abklingvorgänge des Ohres 231
I. ABELIN: Über die antithyreotoxische Wirkung der Pantothensäure 231
F. E. LEHMANN, W. BERNHARD, H. HADORN und M. LÜSCHER: Zur entwicklungsphysiologischen Wirkungsanalyse von antimitotischen Stoffen 232
PL. A. PLATTNER und E. HEILBRONNER: Über die Konstitution des Lactaroviolins . . 233
L. LASZT: Dialursäurediabetes 234
W. SCHULER und P. HEINRICH: Stabile und stabilisierte Diazoniumverbindungen als Reagenzien zur Bestimmung von Mono- und Polyoxybenzolderivaten 235

Bücherbesprechungen - Compte rendu des publications - Resoconti delle pubblicazioni - Reviews

Handbook of Industrial Radiography. By members of the Industrial Radiology Group of the Institute of Physics, edited by J. A. Crowther (Edward Arnold & Co., London), 1945 (Ref. P. Preiswerk) 235
The physical Structure of Alloys. By C. E. Beynon (Edward Arnold & Co., London), 1945 (Ref. O. Huber) 235
The Permeability of Natural Membranes. By Hugh Davson and J. F. Danielli (Cambridge, University Press), 1943 (Ref. Ch. Wunderly) 235

Informationen - Informations - Informazioni - Notes

Experientia vor (100) Jahren – Congrès – Förderung der wissenschaftlichen Forschung aus Arbeitsbeschaffungskrediten 236/238

Die «Experientia» stellt sich die Aufgabe:

1. durch *zusammenfassende Originalartikel* in einer der wissenschaftlichen Hauptsprachen von Autoren aus verschiedenen Ländern über Forschungsergebnisse berichten zu lassen, die im Vordergrund des Interesses stehen;

2. kurze *vorläufige Mitteilungen* aufzunehmen;

3. durch Besprechung neuerschienener *Bücher*, durch Referate über *Kongresse* und *Versammlungen* sowie durch andere Mitteilungen über die bedeutendsten Ereignisse des naturwissenschaftlichen Lebens zu informieren.

«Experientia» si propone di pubblicare:

1. *articoli originali riassuntivi*, in una delle principali lingue usate dalla scienza, ad opera di autori di diversi paesi, su risultati scientifici di grande interesse;

2. *brevi relazioni;*

3. *recensioni di nuovi libri, relazioni di congressi e riunioni*, come pure altre comunicazioni su importanti avvenimenti nel campo delle scienze naturali.

«Experientia»

1. publiera des *articles originaux* écrits dans une des langues principales sur les recherches scientifiques récentes;

2. publiera de *brèves communications;*

3. informera ses lecteurs des événements marquants de la vie scientifique, donnera des *comptes rendus concernant les récentes publications, les congrès et les assemblées.*

The aim of «Experientia» is:

1. to publish comprehensive articles embodying the results of recent scientific research. These will be written in one of the principal scientific languages and contributed by authors in various contries;

2. to publish *brief reports;*

3. to give information about the most important events in natural science by means of *reviews of the latest books, reports on congresses and meetings*, as well as through other communications.

EXPER.

Die «Experientia» erscheint am 15. jedes Monats und kann im In- und Auslande durch jede Buchhandlung oder direkt beim unterzeichneten Verlag bezogen werden. Der Preis einer Einzelnummer beträgt Fr. 2.—. Bei direkter Zustellung durch den Verlag kostet das Jahresabonnement Fr. 20.—. Beim Versand ins Ausland erfolgt Zuschlag der Portokosten. Preise in Schweizerwährung.

Alle Zuschriften an die Redaktion der «Experientia» sind ausschließlich an den unterzeichneten Verlag zu richten.

Redaktionsschluß 25 Tage vor Erscheinungstermin, d. h. am 20. des Monats für den folgenden Monat.

Die Autoren erhalten für ihre Beiträge ein Honorar und auf Wunsch 100 Gratisseparatabzüge im Format 14,5 × 21 cm ohne Umschlag. Die Kosten für weitere Sonderdrucke und für Umschläge sind beim Verlag zu erfragen. Separatabzüge sind *vor* dem Druck der Zeitschrift zu bestellen.

Preise für Inlandanzeigen: 1/1 Seite Fr. 200.—, 1/2 Seite Fr. 120.—, 1/4 Seite Fr. 70.—; für Vorzugsseiten besondere Vereinbarung. Inseratenannahme: *Senger-Annoncen*, Zürich 2, Gotthardstraße 61, Tel. 25 22 02; Basel: Tel. 3 74 92.

Die «Experientia» wird in der Schweiz gedruckt.

Verlag Birkhäuser AG., Basel 10 (Schweiz), Elisabethenstraße 15, Tel. 4 98 00; Telegrammadresse: Edita Basel

---

L'«Experientia» paraît le 15 de chaque mois. Vente et abonnement dans toutes les librairies suisses et étrangères, ou directement chez l'éditeur. Prix du numéro fr. 2.—. Abonnement pour un an, chez l'éditeur, fr. 20.—; pour l'étranger port en sus. Ces prix s'entendent en francs suisses.

Adresser toute correspondance touchant la rédaction de l'«Experientia» exclusivement à l'éditeur soussigné.

Dernier délai d'admission pour les manuscrits: 25 jours avant la parution, c'est-à-dire le 20 du mois pour le numéro du mois suivant.

Il sera versé des honoraires aux auteurs pour leurs communications, et ils recevront gratuitement, s'ils le désirent, 100 tirés à part de format 14,5 sur 21 cm., sans couverture. Pour le prix d'un nombre plus grand et pour la couverture, s'adresser à l'éditeur. Les tirages à part doivent être commandés *avant* l'impression du périodique.

Prix pour les annonces, en Suisse: 1/1 page fr. 200.—, 1/2 page fr. 120.—, 1/4 page fr. 70.—. Placements spéciaux: prix sur demande. Annonces: *Senger-Annoncen*, Zurich 2, Gotthardstraße 61, tél. 25 22 02; Bâle: tél. 3 74 92.

L'«Experientia» est imprimée en Suisse.

Editions Birkhæuser S.A., Bâle 10 (Suisse), Elisabethenstraße 15, tél. 4 98 00; adresse télégraphique: Edita Bâle.

«Experientia» esce al 15 di ogni mese e può esser richiesta a ogni libreria svizzera o estera, o anche direttamente alla Casa editrice. Il prezzo del singolo fascicolo è di fr. 2.—. L'abbonamento annuo, fatto presso la casa editrice, è di fr. 20.—. Per la spedizione all'estero vanno aggiunte le spese postali. I prezzi vanno intesi in valuta svizzera. Tutti gli invii alla redazione di «Experientia» vanno indirizzati esclusivamente alla sottoindicata Casa editrice.

La redazione di ogni fascicolo si chiude 25 giorni prima del termine di pubblicazione, cioè al 20 del mese, per il mese seguente.

Gli autori ricevono per i loro contributi un onorario e, su desiderio, 100 estratti del formato 14,5 × 21 cm., senza copertina. Il prezzo degli estratti in più e della copertina viene indicato, su richiesta, dalla casa editrice. Gli estratti vanno ordinati prima della stampa della Rivista.

Prezzi per annunci in Svizzera: 1/1 pag. fr. 200.—, 1/2 pag. fr. 120.—, 1/4 pag. fr. 70.—; per pagine speciali, accordi da stabilire. Gli annunci sono da inviare a *Senger-Annoncen*, Zurigo 2, Gotthardstraße 61, tel. 25 22 02; Basilea: tel. 3 74 92.

«Experientia» si stampa in Isvizzera.

Casa editrice Birkhæuser S.A., Basilea 10 (Svizzera), Elisabethenstraße 15, tel. 4 98 00; Indirizzo telegrammi: Edita Basilea.

«Experientia» is published on the 15th of every month, and can be obtained in any country through the booksellers or from the publishers. The price per number is frs. 2.—, by annual subscription from the publishers by inland-mail frs. 20.—. For dispatch to foreign countries an additional postage-charge is made. Prices in Swiss currency.

All communications to the editors should be addressed to the publishers. All manuscripts for publication in a given number must be in the hands of the publishers on the 20th of the preceding month.

The authors receive for their contributions a fee and, on request, 100 reprints 14,5 × 21 cm without cover free of charge.

For the prices of additional reprints and covers, inquiries should be addressed to the publishers. Reprints must be ordered before the number is printed.

Prices for inland-advertising: 1/1 page frs. 200.—, 1/2 page frs. 120.—, 1/4 page frs. 70.—. Advertisements should be sent to *Senger-Annoncen*, Zurich 2, Gotthardstraße 61, phone 25 22 02; Basle: phone 3 74 92.

Published by Birkhäuser Ltd., Basle 10 (Switzerland), Elisabethenstraße 15, Phone 4 98 00; Telegrams: Edita Basle.

Printed in Switzerland / E. Birkhäuser & Cie., Basel

EXPERIENTIA

Vol. I - Nr. 7 Pag. 207–238 15. Oktober 1945

Schnee als kristallines Aggregat

Von M. DE QUERVAIN, Davos-Weißfluhjoch[1]

1. Einleitung

In der Schnee- und Gletscherforschung ist in zunehmendem Maße die Erkenntnis durchgedrungen, daß die Entstehung der Schneedecke, ihre weitere Entwicklung zum Firn und zum kompakten Gletschereis, wie auch die ganze Schnee- und Gletscherdynamik nur unter Berücksichtigung der kristallinen Natur des Materials zu verstehen sind.

Ein Zweig dieser Forschung befaßt sich daher zunächst mit der Bildung und Umformung des einzelnen Schnee- und Eiskristalls, um schrittweise zum Kristallverband und zum äußerlich homogenen Schnee- und Eiskörper überzugehen. In der Schweiz ist dieses Vorgehen auf die Anregung von P. NIGGLI[2] vor zirka 10 Jahren eingeschlagen und seither unter seiner Beratung weiter verfolgt worden. Die Untersuchungen sind aber nicht nur von alleinigem Interesse für die Schneeforschung, sondern sie stehen auch in Beziehung zur aktuellen Erforschung anderer kristalliner Aggregate, z. B. der Metallwerkstoffe, und empfangen von dieser Seite wertvolle Impulse. Es ist umgekehrt nicht ausgeschlossen, daß gewisse Erkenntnisse, die sich am Schneeaggregat gewinnen lassen, auch von der Werkstoffkunde verwendet werden können.

2. Aus der ersten Entwicklungsphase des Schnees

Wir übergehen das von zahlreichen Forschern bearbeitete spezielle Gebiet der atmosphärischen Eiskeimbildung und setzen unsere Betrachtung im Moment ein, da der Schneekristall bereits als Plättchen oder Nadel in der Luft schwebend wahrgenommen werden kann. Bei einer Größe von zirka 50 μ beginnt er merklich zu sinken und gerät dabei unter stets neue Temperatur- und Feuchtigkeitsbedingungen, die ihrerseits das weitere Wachstum bestimmen. In der bei der Ablagerung auf dem Boden schließlich erreichten Endform sind also alle auf dem Fallweg angetroffenen Verhältnisse integriert. Am häufigsten ist als Endprodukt der dendritische Schneestern anzutreffen. (Dieser ist trotz seiner reichgegliederten Gestalt ein Einkristall, nicht etwa eine Kombination von stengeligen Formen, wie von Unkundigen gelegentlich angenommen wird.)

Dendritisches Kristallwachstum ist allgemein ein Kennzeichen großer Anisotropie in der Wachstumsgeschwindigkeit und starker Übersättigung der den Kristall umgebenden Mutterphase[1]. Hält die Stoffzufuhr durch Diffusion mit der Stoffabscheidung nicht Schritt, so bilden sich an den Wachstumsstellen Konzentrationsgradienten aus, und diejenigen Teile des Kristalls werden im weiteren Wachstum bevorzugt, die in den übersättigten Dampf- oder Lösungsraum hineinragen, beim Schneekristall also die sechs in den Richtungen der Nebenachsen vorstoßenden Äste.

Hinsichtlich der Wachstumsbedingungen ist die Formentwicklung des Schneekristalls sehr labil. Entweder entstehen dünne Plättchen bzw. Sterne, deren Durchmesser sich zur Dicke ungefähr verhalten wie 1:50, oder dann Nadeln (meist Hohlprismen). Die isometrischen Zwischenformen sind dagegen selten zu beobachten. Welches im einzelnen die Bedingungen sind, die zu den verschiedenen Formen führen, ist zurzeit nur qualitativ bekannt. Dem japanischen Forscher NAKAYA[2] und seinen Mitarbeitern ist es gelungen, eine Anzahl der in der Natur vorkommenden Kristalltypen im Laboratorium zu züchten und die dazu erforderlichen Temperaturen und Feuchtigkeiten roh anzugeben. Abgesehen davon, daß es sehr schwierig ist, die Temperatur und Feuchtigkeit am wachsenden Keim genau zu messen, kranken die laboratoriumsmäßigen Wachstumsversuche noch an dem Umstand, daß der Keim festgehalten werden muß und sich nicht wie in der Natur in freiem Schweben entwickeln kann. Die regelmäßige Dampfströmung an den Wachstumsstellen wird dadurch gestört, und Verzerrungen sind unvermeidlich. Aber auch die Natur liefert nur bei ganz bestimmten atmosphärischen Verhältnissen, wie sie im Laufe eines Winters nur dann und wann eintreten, wirklich vollkommen regelmäßige Formen.

Zwillings- oder gar Viellingsbildungen, dann auch Halbbildungen von trigonaler Gestalt, kommen, wenn auch wenig beachtet, im fallenden Schnee häufig vor. Sekundäre Einflüsse erweitern noch den Formenspielraum. Allbekannt ist die Vergraupelung des Schneekristalls bei nebligem Wetter und das Zusammen-

[1] Eidg. Institut f. Schnee- und Lawinenforschung.

[2] NIGGLI, BADER, HAEFELI, BUCHER, NEHER, ECKEL, THAMS, Der Schnee und seine Metamorphose (Beiträge z. Geologie d. Schweiz, Geotechn. Serie, Zürich 1939).

[1] A. PAPAPETROU, Untersuchung über dendritisches Wachstum von Kristallen. Z. Kristallogr. *92*, 89 (1935).

[2] M. NAKAYA und Mitarbeiter, Untersuchungen über natürliche und künstliche Schneekristalle. Übersetzung: Mitteilungen der deutschen Akademie f. Luftfahrtforschung. Bd. 2 (1942).

backen einer Anzahl von Kristallen zu unförmlichen Flocken bei hoher Temperatur. In höheren Lagen spielt ferner der Wind eine bedeutende Rolle, unter dessen Wirkung die an sich recht widerstandsfähigen Dendriten zu Staub zermahlen werden können.

Mit diesen kurzen Hinweisen auf die Vielfalt der Formentwicklung soll gezeigt werden, daß der sich ablagernde Schnee von Anfang an ein uneinheitliches Material darstellt. Dementsprechend besitzt die Schneedecke eine charakteristische, geschichtete Struktur, die sich über Monate hin erhalten kann. Mehr noch als die Entstehung der Formen in der Atmosphäre interessieren jedoch die Veränderungen, die der Schneekristall nach seiner Ablagerung als Bestandteil des Schneeaggregates erleidet, denn diese bestimmen weitgehend die Eigenschaften der Schneedecke.

3. *Die kristalline Metamorphose in der Schneedecke*

Wenn wir die Entwicklung einer bestimmten homogenen, horizontalen Schneeschicht verfolgen, die z. B. einen von Schönwetterperioden umrahmten Schneefall umfaßt, so stellen wir äußerlich als augenfälligste Veränderung eine zeitlich abklingende Abnahme der Schichthöhe fest. Hand in Hand mit ihr geht eine Erhöhung des Raumgewichtes, das zunächst demjenigen des Firns zustrebt (um 0,6 g/cm³) und unter der Mitwirkung flüssiger Phase schließlich den Wert des kompakten Eises erreicht (0,9 g/cm³). Die Verdunstung scheint dabei, zum mindesten im Hochwinter, von untergeordneter Bedeutung zu sein. Wie BILLWILER[1] bereits festgestellt hat, kann die Gesamtbilanz im Wasserdampfaustausch zwischen Schneedecke und Atmosphäre zeitweise sogar zugunsten der Schneedecke ausfallen, indem bei gewissen atmosphärischen Verhältnissen die Kondensation überwiegt. Der in kalten, klaren Nächten gebildete Oberflächenreif legt davon sichtbar Zeugnis ab. Im Frühling ist natürlich das Absinken der Schneehöhe auf Substanzverlust zurückzuführen (Verdunstung und Schmelzen), doch fällt diese Erscheinung in den Höhenlagen zwischen Wald- und Firngrenze, wo die Schneeverhältnisse im Hinblick auf die Entstehung der Lawinen besonders eingehend untersucht werden, erst von zirka Mitte April an ins Gewicht. Neueres Beobachtungsmaterial zu diesen für die Wasserwirtschaft wichtigen Fragen wird demnächst von O. LÜTSCHG[2] veröffentlicht und besprochen werden. Wir wollen uns hier mit der eigentlichen *Setzung* des Schnees befassen, die mit einer Raumgewichtszunahme identisch ist.

Als treibende Kraft für die Setzung erkennt man vorerst das Eigengewicht des Schnees. Genauere Untersuchungen zeigen, daß auch interkristalline Kräfte im Schnee selbst aktiv sind und ein Schwinden des Materials bewirken. Die Ursache für diese letztgenannte Erscheinung liegt in der *Metamorphose* des Schneekristalls. Die stengeligen und dendritischen Formen werden zurückgebildet und in zunehmend isometrische Formen von kristallographisch schwer zu bestimmender Begrenzung übergeführt. In bodennahen Schichten bauen sich gleichzeitig neue, lose zusammenhängende Kristallindividuen auf, ausgezeichnet durch ihre kantige, oft becherförmige Gestalt, und bilden den sogenannten «Tiefenreif». Es ist klar, daß sich bei diesem Umbau das Aggregat als Ganzes verdichten muß, da das anfänglich sperrige, sehr poröse Gefüge ähnlich demjenigen eines Sandhaufens wird.

Welches sind nun aber die treibenden Kräfte der Metamorphose? Man wird zunächst versuchen, die bekannten Theorien über den Kristallauf- und -abbau von KOSSEL[1], STRANSKI, VOLMER u. a. beizuziehen. Diese besagen, daß die Arbeit, welche notwendig ist, um ein Molekül von der Oberfläche eines Kristalls loszureißen, vom Platz abhängt, an dem das betreffende Molekül sitzt. Ecken, Kanten und Flächen repräsentieren unterschiedliche Ablösungsarbeiten; dementsprechend sind die Dampfdrucke eines Kristalls über seinen Ecken, Kanten und Flächen ungleich. Befindet sich also ein Kristall als Ganzes in einem statistischen Gleichgewicht mit der ihn umgebenden Dampfphase, so kann diese gleichwohl in bezug auf gewisse Kanten und Ecken untersättigt und in bezug auf gewisse Flächen übersättigt sein, und die Folge ist eine Umlagerung im Sinne einer Reduktion der Ecken und Kanten. Doch führt dieser Prozeß anscheinend nicht sehr weit, denn sobald einmal die spezifischen Kanten- und Eckplätze frei sind, muß der Abbau auch auf die Flächen übergreifen, sofern noch eine Untersättigung besteht. Bei solch einem stufenweisen Abbau bleibt die kristallographische Formbegrenzung einigermaßen erhalten.

Das tatsächliche Bild der Metamorphose, wie es sich an mikroskopischen Präparaten von Schneekristallen verfolgen läßt, zeigt nun, daß sich die an Modellen von Idealkristallen entwickelten Theorien nicht ohne weiteres auf unser Problem übertragen lassen. Typisch für die Metamorphose ist zunächst das Verschwinden des Reliefs, dann eine *Abrundung* der Kanten und Flächen und schließlich die Rückbildung oder *Abschnürung* von Neben- und Hauptästen (Fig. 1). Diese Formänderungen erwecken ganz den Eindruck, als wäre eine Oberflächenspannung am Werk. Will man aber diesen Begriff anwenden, so ist man genötigt, der Oberfläche des Schneekristalls eine flüssigkeitsähnliche, amorphe Struktur zuzugestehen. Die Ablöseарbeit eines Wassermoleküls bzw. der Dampfdruck würde sich somit weniger aus der Gitterenergie eines Idealkristalls, unter Berücksichtigung der speziellen

[1] O. BILLWILER, Der Wasseraustausch zwischen der Luft einerseits und Schnee und Eis andererseits im Gebirge. Annalen d. Schweiz. Meteorol. Zentralanstalt (1918).

[2] O. LÜTSCHG, Wasserhaushalt der Schweiz im Hochgebirge, 1. Bd., 1. Teil (erscheint demnächst).

[1] Zum Beispiel KOSSEL, Über Kristallwachstum, Naturw. *44*, 901 (1930).

Oberflächenlage, berechnen lassen, als aus der Krümmung der Oberfläche und der Oberflächenspannung nach der bekannten Gleichung von Gibbs-Thomson

$$ln \frac{p_r}{p_\infty} = \frac{2\sigma M}{r \varrho RT}$$

p_r und p_∞ = Dampfdruck über der gekrümmten Fläche mit dem Krümmungsradius r bzw. ∞ (Ebene)

σ = Oberflächenspannung

M, ϱ, R, T in der üblichen Bedeutung.

An den stärker gekrümmten Flächen (mit sehr kleinen Krümmungsradien) würde also Substanz abgebaut und an weniger gekrümmten wieder angesetzt, bis in

a b c

Fig. 1. Metamorphose eines Schneekristalls, eingeschlossen in seine Gleichgewichtsatmosphäre bei — 10° C. Alter im Stadium a: 8 Tage, Stadium b: 16 Tage, Stadium c: 100 Tage. Durchmesser des Kristalls in frischem Zustand 1 mm.

der Kugelform das Gleichgewicht erreicht ist. Kleine Kugeln müßten sich zugunsten größerer auflösen. Nun spielt sich ja die Schneemetamorphose bei Temperaturen in der Nähe des Schmelzpunktes ab. Das Kristallgitter befindet sich infolge der stark angeregten thermischen Schwingungen in einem Zustand der Auflockerung. Der Dampfdruck ist, verglichen mit demjenigen hochschmelzender Kristalle, sehr hoch und nicht mehr wesentlich verschieden von dem der unterkühlten flüssigen Phase. Im Hinblick darauf erscheint die Annahme, daß sich die Kristalloberfläche in einem flüssigkeitsähnlichen Zustand befindet, gerechtfertigt. Bader[1] hat daher bereits versucht, die Instabilität des Neuschneekristalls auf diese Weise zu erklären.

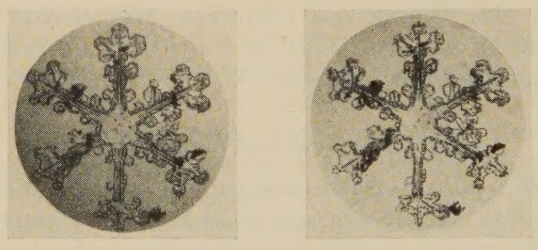
Wenn wirklich ein quasi kristalliner, flüssigkeitsähnlicher Oberflächenfilm vorhanden ist, sollte auch eine Substanzverschiebung längs der Oberfläche möglich sein. Einzelne Beobachtungen scheinen auch in der Tat darauf hinzudeuten, daß derartiges eintritt. Trennt man nämlich einen Kristall von der Dampfphase ab, indem man ihn in eine wasserunlösliche Flüssigkeit (z. B. Paraffinöl) einbettet, so sind bei −5° C gleichwohl Anzeichen einer Umlagerung festzustellen. Bei tieferen Temperaturen dagegen, bei denen die Metamorphose über den Dampf noch aktiv wäre, kann sich ein eingebettetes Präparat monatelang ohne nennenswerte Veränderungen erhalten (Fig. 2).

[1] Niggli, Bader, Haefeli, Bucher, Neher, Eckel, Thams, Der Schnee und seine Metamorphose (Beiträge z. Geologie d. Schweiz, Geotechn. Serie, Zürich 1939).

Mit diesen im Sinne der Hypothese ausfallenden Experimenten wird die Erscheinung der Metamorphose aber noch nicht erschöpfend erfaßt. Nachdem im Verlauf einiger Tage oder Wochen — die Umwandlungsgeschwindigkeit hängt stark von der Temperatur ab — eine scheinbar stabile Endform mit rundlichen Elementen erreicht ist, tritt sonderbarerweise wieder ein langsam verlaufender aufbauender Prozeß in den Vordergrund. Der Kristall beginnt sich gleichsam an seine hexagonale Gitterstruktur zu erinnern und die getrennten Bestandteile bilden sich zu scharf begrenzten prismatischen Plättchen um (Fig. 1c). Diese Beobachtung wurde vorerst einmal in einem Kältelaboratorium gemacht, dessen Temperatur von −10° C in einem Bereich von zirka ± 1° C stabilisiert war. Möglicherweise ist gerade diese Schwankung für die Weiterführung der Metamorphose maßgebend.

Wie bereits erwähnt, besitzen die groben Altschneekristalle der tieferen Schneelagen kantige Formen. Stellt man sie den Neuschneekristallen gegenüber, erkennt man, daß sie in der kristallographischen Flächenbegrenzung nicht sehr von diesen verschieden sind. Stets sind das Basispinakoid ⟨0001⟩, das Prisma ⟨10$\bar{1}$0⟩ und Pyramiden ⟨10$\bar{1}$1⟩ zu finden. Der Unterschied zwischen Anfangs- und Endform liegt letzten Endes im prozentualen Anteil, den die verschiedenen Formelemente einnehmen und im unterschiedlichen Verhältnis von Oberfläche und Gesamtkantenlänge zum Volumen. Die Forminstabilität reicht also nicht aus, den Aufbau des grobkörnigen Altschnees zu erklären.

Die Laboratoriumsversuche zeigen, daß bei zeitlich und örtlich konstanter Temperatur die Metamorphose des Kristalls im Aggregat nicht sehr weit über das Stadium hinausführt, das in Figur 1b zu sehen ist. Feinkörniger Schnee, unter Luftabschluß bei konstanter



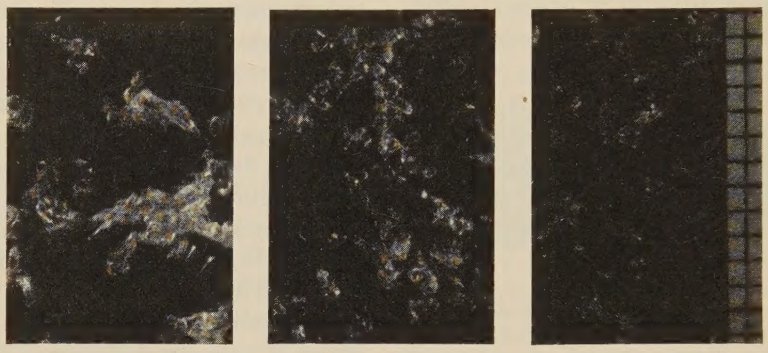
a b

Fig. 2. Schneestern, konserviert in Paraffinöl (T = — 10° C) a) Alter 25 Tage, b) Alter 105 Tage. Vergrößerung 8mal.

Temperatur aufbewahrt, bleibt monatelang feinkörnig, und grobkörniger Schnee erhält sich unter den gleichen Bedingungen ebenfalls nahezu unverändert, während sich in der Natur die Tiefenreifbildung unter Umständen im Verlauf von zirka 10 Tagen vollziehen kann. Offenbar werden die weiteren Umkristallisationsprozesse erst unter der Wirkung von Temperaturschwankungen und örtlichen Temperaturdifferenzen hervorgerufen. Dem zusammenhängenden Porensystem der

Schneedecke, das ein feines Wechselspiel von Diffusions- und Konvektionsdampfströmungen zuläßt, kommt dabei eine große Bedeutung zu.

Im natürlichen Schneeprofil stellt der Boden im Hochwinter gewöhnlich die wärmste Stelle dar. Die Porenluft der bodennahen Schichten vermag daher am meisten Wasserdampf aufzunehmen und umzusetzen. So wird die besonders intensive Auflockerung und Umgestaltung gerade dieser Schichten verständlich. In einem Laboratoriumsversuch kann die Bedeutung eines Temperaturgradienten direkt nachgewiesen werden. Figur 3 zeigt drei Kornproben aus einem Schneezylinder, in dem während einer Woche ein Temperaturgradient von zirka 15° C/m aufrechterhalten wurde (Bodentemperatur = 0° C). Die Unterschiede in der Korngestalt zwischen den drei Proben, die an der Basis (a), in 40 cm Höhe (b) und in 80 cm Höhe (c) entnommen wurden, sind sehr deutlich.



a b c

Fig. 3. Korndifferenzierung unter der Wirkung eines künstlichen Temperaturgradienten. Versuchsdauer: 10 Tage. Ausgangsmaterial: filziger Neuschnee.
a) Probe aus 5 cm Höhe ($T \approx -1°$ C)
b) Probe aus 40 cm Höhe ($T \approx -6°$ C)
c) Probe aus 80 cm Höhe ($T \approx -9°$ C)
(Der Größenmaßstab ist aus der mm-Teilung in Figur 3c ersichtlich.)

Im übrigen soll hier die Frage der Schneemetamorphose, die, soweit sie die Formstabilität des Neuschneekristalls betrifft, von allgemeinem Interesse ist, nicht weiter verfolgt werden. Es ist indessen klar, daß sie alle Vorgänge in der Winterschneedecke beherrscht, besonders wenn sie sich über längere Zeit erstrecken. Wir denken vor allem an die neue, noch in Entwicklung begriffene Schneemechanik (HAEFELI[1,2]).

4. *Schneeplastizität und Kristallplastizität*

Im Schnee überschneiden sich rein kristalline Eigenschaften mit solchen von quasi kristallin-amorphen, flüssigen und gasförmigen Substanzen. Als Ganzes stellt das System Eis–Wasser–Wasserdampf daher einen Stoff von schwer zu definierender Konsistenz dar. Praktisch wichtig ist die plastische Verformbarkeit des Schnees, die aber im Gegensatz zu anderen plastischen Stoffen nicht nur die Form, sondern auch das Volumen erfaßt. Ob sie als reine Kristallplastizität anzusprechen oder ob sie auf ein Gleiten oder gar auf ein Abrollen der Körner gegeneinander zurückzuführen ist, bildet zurzeit Gegenstand eingehender Untersuchungen.

Bekanntlich kommen die kristallinen Eigenschaften bei der Verformung eines polykristallinen Körpers darin zum Ausdruck, daß die plastische Deformation erst nach dem Überschreiten einer mehr oder weniger scharf ausgeprägten Grenzspannung (*Fließgrenze*) eintritt. Weiter nimmt die Verformungsgeschwindigkeit bei konstant gehaltener Spannung gewöhnlich ab, um schließlich bei einer bestimmten «Reckung» Null zu werden. Diese als *Verfestigung* bezeichnete Erscheinung, wird auf zunehmende Gitterstörungen in den Gleitebenen zurückgeführt. Nach einem längeren Unterbruch der Beanspruchung können diese Störungen ausheilen, so daß mit der gleichen Spannung wieder eine neue Reckung vorgenommen werden kann. Man spricht dann von einer *Erholung*.

Beim Eis-Einkristall sind diese Kriterien der Kristallplastizität zweifellos vorhanden. Es fragt sich aber, ob sie auch am Schneeaggregat nachgewiesen werden können. Eine Reihe von Torsionsversuchen an Schneehohlzylindern diente neulich der Abklärung dieser Frage. Diese Art der Verformung wurde gewählt, um die nie zu unterbindende Bewegung der Probe unter der Eigenlast und dem kristallinen Formschwinden zu eliminieren. Figur 4 zeigt eine bei −10° C aufgenommene Deformationskurve mit einem Unterbruch des Drehmomentes von 17 Stunden. Auf den ersten Blick scheinen Verfestigung und Erholung wirklich vorzuliegen. Verfolgt man indessen das Verhalten der Probe nach der Entlastung, so gewahrt man eine beträchtliche *elastische Nachwirkung*, d. h. die Verdrehung geht mit abklingender Geschwindigkeit teilweise wieder zurück. Dieser Effekt muß im umgekehrten Sinn auch bei der Belastung vorhanden sein und verursacht offenbar zu einem guten Teil die Erscheinung, die man zunächst als Verfestigung und Erholung ansprechen möchte. Damit ist ein von der Flüssigkeitsmechanik abweichendes Verhalten festgestellt, ohne daß aber Kristallplastizität beteiligt sein muß. Nach den Vorstellungen von BOLTZMANN, WERDENBERG und BECKER[1] hat die elastische Nachwirkung ihre Ursache in einer Parallelkopplung elastischer und

[1] NIGGLI, BADER, HAEFELI, BUCHER, NEHER, ECKEL, THAMS, Der Schnee und seine Metamorphose (Beiträge z. Geologie d. Schweiz, Geotechn. Serie, Zürich 1939).

[2] R. HAEFELI, Spannungs- und Plastizitätserscheinungen der Schneedecke, Schweizer Archiv f. angew. Wissensch. u. Techn. 9.—12. (1942).

[1] BECKER, Z. f. Phys. *33*, 185 (1925).

plastischer Eigenschaften. Für das Schneeaggregat kann angenommen werden, daß einzelne Körner beim Anlegen einer Scherspannung elastisch beansprucht werden, während andere, speziell orientierte, in ihren Netzebenen oder an den Korngrenzen bereits plastisch fließen.

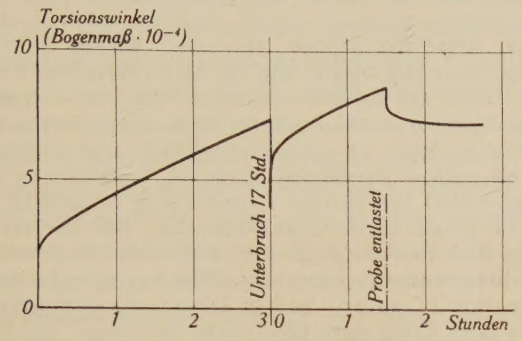


Fig. 4. Plastische Deformation eines Schneehohlzylinders bei einem konstanten Torsionsmoment von 286 g*·cm zum Studium der Verfestigung, Erholung und elastischen Nachwirkung. Temperatur = — 10° C. (Außendurchmesser des Zylinders: 5,8 cm; Innendurchmesser: 3,0 cm. Länge: 1 cm. Material: feinkörniger Altschnee vom Raumgewicht 0,342 g/cm³.)

Es überrascht nun, daß die Fließdiagramme (Abhängigkeit der nach einer bestimmten Zeit erreichten, quasi stationären Fließgeschwindigkeit vom Torsionsmoment) bis hinunter zu kleinsten Belastungen nahezu linear verlaufen (Fig. 5). Genauere Untersuchungen lassen bei Belastungen unterhalb 20 g* · cm noch ein Einbiegen gegen den Nullpunkt feststellen, doch fragt man sich, ob es da noch sinnvoll ist, von einer Fließgrenze zu sprechen.

Praktisch bedeutet das Ergebnis, daß z. B. eine Schneedecke vom Raumgewicht 0,3 g/cm³, die wir um 30° C geneigt annehmen, von der Sohle bis mindestens 5 cm unterhalb der Oberfläche unter der hangparallelen Komponente des Eigengewichtes wie eine Newtonsche Flüssigkeit fließen muß. Die Schneemechanik hat in dieser Hinsicht bisher mit Recht den Schnee als viskose Flüssigkeit behandelt.

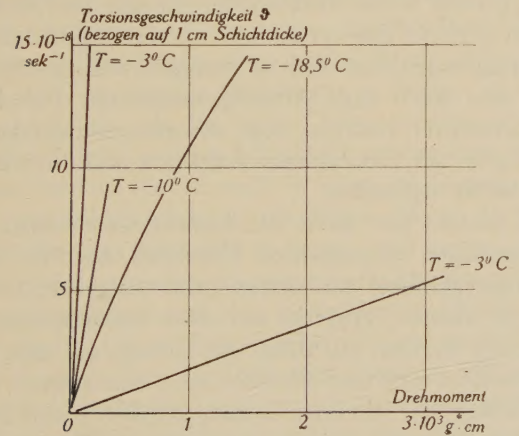


Fig. 5. Fließbewegung in einem Schneehohlzylinder in Funktion einer Torsionsbeanspruchung bei verschiedenen Temperaturen. (Abmessungen und Material des Versuchskörpers siehe Text zu Fig. 1.)

Ähnliche Probleme werden gegenwärtig auch in einem ganz anderen Forschungsgebiet, nämlich bei den Untersuchungen über die Warmverformung von Metallen unter Dauerbeanspruchung verfolgt[1]. Die Beziehungen zwischen Schnee und einem heißen Metallwerkstück liegen auf der Hand: in beiden Fällen handelt es sich um polykristalline Aggregate, bei denen die Nähe der Schmelztemperatur bereits Fließerscheinungen zuläßt. Noch enger werden die Beziehungen, wenn dem Metall porenfreies Eis gegenübergestellt wird. In den beiden Forschungsgebieten entsprechen sich die Untersuchungsmethoden weitgehend, sofern sie sich auf das plastische Verhalten der Untersuchungsobjekte beziehen. Langfristige Zug-, Druck- und Scherversuche dienen dem Studium der Bewegungsgesetze, während mikroskopische Untersuchungen von Dünnschliffen die Vorgänge im Bereich der Kristallite zu erfassen trachten. Die Herstellung von Eisdünnschliffen bietet keine Schwierigkeiten, wenn ein hinreichend gekühltes Laboratorium zur Verfügung steht (zirka −10° C). Umständlicher ist hingegen das Arbeiten mit Schneedünnschliffen. Der Schnee muß zunächst möglichst ungestört in seiner natürlichen Struktur fixiert werden, bevor er einer mechanischen Bearbeitung unterzogen werden kann. Bader[2] hat zu diesem Zweck das Porenvolumen mit einer organischen Flüssigkeit ausgegossen (Tetrabromäthan), deren Schmelzpunkt hart am Gefrierpunkt des Eises liegt (+ 0,1° C), und die zudem unterkühlbar ist. Wenn man das Füllmittel durch Tiefkühlung erstarren läßt, kann das Präparat zu Plättchen von einigen Zehntelmillimeter Dicke geschliffen werden, ohne daß die einzelnen Körner ihre Form und Lage ändern. Als störender Einfluß läßt sich leider die Volumenänderung des Füllmittels bei der Erstarrung nicht ganz vermeiden. Figur 6 zeigt einen Schneedünnschliff nach Bader.

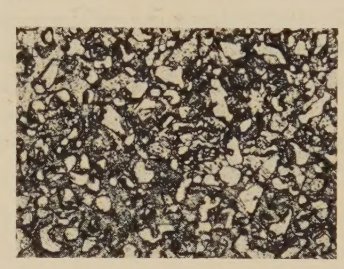


Fig. 6. Dünnschliff von feinkörnigem Altschnee (nach Bader). Vergrößerung 3mal.

Die Dünnschliffe können ausgewertet werden zur statistischen Ermittlung der Kornorientierung im Schnee. Vor allem interessiert die Frage, ob mit einer

[1] W. Siegfried, Spannungszustand und Bruch bei Kriechbeanspruchung, Schweizer Archiv f. angew. Wissensch. u. Techn. 1 (1943). Sprödigkeit und Zähigkeit von Metallen bei hohen Temperaturen. Schweizer Archiv 1. u. 2. (1945).

[2] Niggli, Bader, Haefeli, Bucher, Neher, Eckel, Thams, Der Schnee und seine Metamorphose (Beiträge z. Geologie d. Schweiz, Geotechn. Serie, Zürich 1939).

mechanischen Deformation eines Schneekörpers auch eine Gefügeregelung verbunden ist. Die bisherigen Untersuchungen in dieser Richtung sind noch nicht weit gediehen, doch sind Anzeichen einer Einorientierung der Kristallachsen in die Hauptdeformationsrichtung in einigen Fällen sicher festgestellt worden. Entsprechende Untersuchungen, ebenfalls von Bader eingeleitet, sind im Hinblick auf die Eismetamorphose und den Fließmechanismus der Gletscher u. a. von U. R. Winterhalter[1] weitergeführt worden. Auch hier interessiert vor allem die Gefügeregelung, dann aber der Vorgang der Sammelkristallisation, der unter Mitwirkung von Druck und flüssiger Phase den Firn in das grobkörnige Gletschereis überführt.

Allen diesen kurz erläuterten Einzelerscheinungen muß die Schneemechanik, die schließlich darauf ausgeht, die Spannungs- und Festigkeitserscheinungen in der Schneedecke zu erfassen und darzustellen, Rechnung tragen. Wohl sind Schnee und Eis, wenn man von ihrer mit der Ablagerung zusammenhängenden natürlichen Bänderung absieht, im großen gesehen, homogene Materialien. In ihrem Verhalten zeichnet sich aber, gleich wie im Metall, in mancher Beziehung die inhomogene körnige Struktur und selbst die Anisotropie der kristallinen Körner ab.

[1] U. R. Winterhalter, Schneebericht 1939/40 des Eidg. Institutes f. Schnee- und Lawinenforschung.

Summary

The newly fallen snow exhibits in its large variety of form all the changes in the atmospheric conditions (temperature, moisture, wind), and is a divided, labile matter. After the deposit, the cubic weight increases through the dead weight and the intercrystalline forces. These latter are closely connected with the metamorphosis of the crystals of newly fallen snow, basing on a stability of form. It appears that the snow crystal is covered with a superficial layer of fluid-like properties, and that the surface expansion is responsible for the first phase of the transformation. For the further change into the coarse grained old snow temporal and local differences are necessary. This has been found by observation of nature and of laboratory experiments, and in both cases were the results the same. The snow aggregate possesses, as a whole, a remarkable plasticity; the relations of this latter to the crystal plasticity is, at present, being examined by means of deformation tests. Of the characteristics of the plasticity of crystals a certain firmness and recovery can be observed partly, however, obscured by an elastic after-effect up till now never observed in snow. Of a slow limit there is only a suggestion. Besides mechanical mensurations, microscopic tests are being made on thin grinding plates to get at the individual proceedings.

Zur Chemotherapie der Tuberkulose

Von H. Lehr und H. Bloch, Basel

Obwohl die Bemühungen, ein brauchbares chemotherapeutisches Heilmittel der Tuberkulose zu finden, bis jetzt zu keinem sichtbaren Erfolg geführt haben, so mag doch an dieser Stelle kurz über die Forschungsergebnisse der letzten Jahre referiert werden, da diese aus verschiedenerlei Gründen ein Interesse beanspruchen, das über das rein medizinische weit hinausgeht. Durch den Krieg und das Nachkriegselend hat die Tuberkulose in Europa eine Ausbreitung erfahren, die man in ihren wahren Ausmaßen vorerst bloß abzuschätzen vermag, die aber zweifellos ungeheuer groß ist und stets noch zunimmt. Für die betroffenen Völker bedeutet dies eine der Kriegswunden, die am langsamsten vernarben wird; die Aufgabe der Tuberkulosebekämpfung stellt sich ihnen als ein Problem für Generationen und ist dadurch nicht nur eine medizinisch-soziale, sondern vorab auch eine volkswirtschaftliche Frage erster Ordnung geworden. Was deshalb zu diesem Zeitpunkt eine leistungsfähige Chemotherapie der tuberkulösen Infektion bedeuten würde, ist leicht abzusehen.

Neben diesen allgemeinen sind es aber auch wissenschaftliche Gründe, die die Tuberkuloseforschung aus ihrem engen medizinischen Rahmen hinausgehoben und in einen weiteren naturwissenschaftlichen Zusammenhang gestellt haben. Insbesondere Chemie und Medizin haben sich hier eng verbunden, um durch gemeinsame Anstrengungen zum Ziel zu gelangen. Daß in diesem Fall eine solch enge Arbeitsgemeinschaft besonders wünschenswert erschien, liegt, wie wir sehen werden, in der Natur der tuberkulösen Infektion und ihres Erregers selbst begründet.

Es besteht hier nicht die Absicht, einen auch nur einigermaßen vollständigen Überblick über die Forschungsergebnisse der letzten Jahre zu geben. Lediglich ein kleines Teilgebiet soll etwas ausführlicher besprochen werden, allerdings ein Gebiet, auf dem viel gearbeitet wurde und das sich durch eine gewisse Einheitlichkeit der leitenden Grundgedanken auszeichnet. Wir werden versuchen, das Besondere, das diese Arbeiten verbindet, herauszustellen, denn außer dem aktuellen sachlichen Interesse, welches diese bieten, zeigen sie

in besonders eindrücklicher Weise, welch mühevollen Weg die Forschung zu beschreiten gezwungen ist, um auch nur kleine, praktisch oft kaum verwertbare Ergebnisse zu erzielen.

Vergleichen wir einen Moment das Problem, wie es sich dem Forscher stellte, der ein Chemotherapeutikum der Pneumokokkeninfektion suchte, mit demjenigen, dem der Tuberkuloseforscher gegenübertritt, so werden uns die hier vorliegenden besonderen Verhältnisse ohne weiteres klar: die Pneumokokkeninfektion ist eine akut verlaufende Krankheit, die — im allgemeinen — sowohl beim Menschen wie beim empfänglichen Versuchstier in kurzer Zeit entweder zum Tode oder dann zur Abheilung führt. Infolge des raschen Verlaufs dominieren überall dieselben Symptome einer akuten Infektion. Dem befallenen Organismus bleibt wenig Zeit, ein art-charakteristisches Abwehrsystem zu mobilisieren, das den weiteren Verlauf der Krankheit bestimmend mitbeeinflussen könnte, so daß die Kokkeninfektion ein mehrheitlich uniformes Bild bietet, und der Weg, den sie nimmt, in kurzer Zeit sich abzeichnet und vollendet. Ganz anders die tuberkulöse Infektion: ihr Verlauf ist schleichend, das Leiden ist — ebenfalls im allgemeinen gesprochen — ein exzessiv chronisches, auf das der Organismus zu reagieren die Möglichkeit hat und wodurch die Krankheit das außerordentlich bunte Bild bietet, das wir an ihr kennen.

In die Sprache der Chemotherapie übersetzt heißt das, daß die technischen Voraussetzungen für das Gelingen beim Suchen nach einem Heilmittel der Kokkeninfektion ungleich günstiger waren als bei der Tuberkulose. In der weißen Maus stand ein billiges, praktisches und sehr empfängliches Versuchstier zur Verfügung, das sich zu Testversuchen für neue Präparate vorzüglich eignet. Der Infektionsverlauf ist kurz und sein Ausgang eindeutig, so daß sich ein allfälliger Heilerfolg leicht beurteilen läßt. Auf diese Weise konnte denn auch eine sehr große Zahl von Substanzen innert verhältnismäßig kurzer Zeit und mit einem noch erträglichen Aufwand (wie man weiß, mit Erfolg) durchgetestet werden. Bei der Tuberkulose haben wir zwar auch empfängliche Versuchstiere, nämlich Meerschweinchen und Kaninchen, aber infolge ihrer Größe eignen sich die Tiere bereits weniger gut zu Serien- und Massenversuchen; bis der Verlauf einer experimentell gesetzten Infektion sicher festgestellt werden kann, dauert es mindestens fünf bis sechs Wochen (im Gegensatz zur Pneumokokkeninfektion der Maus, die in 24 bis 48 Stunden zum Tode führen kann), und zudem ist der Unterschied zwischen der experimentellen Meerschweinchentuberkulose und der menschlichen Erkrankung, die man ja letzten Endes heilen will, ein ungleich größerer, als das bei der Kokkeninfektion der Fall ist.

Alle diese Punkte haben es deshalb mit sich gebracht, daß man das Tuberkuloseproblem von einer ganz andern Seite anzupacken begann. Der Hauptgrund für den unterschiedlichen Ablauf der beiden erwähnten Infektionen liegt im Wesen ihrer Erreger begründet: die Pneumokokken sind unter günstigen Bedingungen rasch wachsende Mikroorganismen, die sich leicht züchten und färberisch darstellen lassen; im Gegensatz dazu sind die Tuberkelbazillen langsam sich entwickelnde, relativ schwer zücht- und färbbare Bakterien, die einer ganz anderen Klasse von Erregern angehören und sich von der Großzahl der übrigen pathogenen Mikroorganismen in vielem unterscheiden.

Schon früh erregte die schwere Färbbarkeit der Kochschen Bazillen das Interesse der Forscher, und man schrieb sie, zunächst ohne genauere Kenntnisse zu besitzen, einer «Wachs- oder Fettschichte» zu, die die Bakterien allseitig überziehe. Da man u. a. in dieser besondern Struktur der Erreger die Ursachen für das bisherige Scheitern der Chemotherapieversuche erblickte, so begannen verschiedene Forschergruppen, namentlich unter der Führung von R. J. Anderson, M. Heidelberger, M. Machebœuf und Florence B. Seibert, in großem Umfang mit der systematischen Erforschung der Chemie dieser Bakterien[1,2,3]. Diese Arbeiten führten zu einer weitgehenden Analyse der verschiedenen Fraktionen, Lipoiden, Kohlehydraten, Eiweißen und Pigmenten, wobei auch neue, bisher unbekannte Verbindungen isoliert und in ihrer Konstitution aufgeklärt werden konnten.

In der Tat bestätigten die nun vorliegenden genauen Analysen die längst geäußerte Vermutung, daß bei den Tuberkelbazillen der Wachs- und Lipoidanteil ein gegenüber andern Mikroorganismen unverhältnismäßig hoher sei (zirka 25%), und die neugewonnenen Forschungsergebnisse bestimmten nun auch weitgehend den Gang der weiteren chemotherapeutischen Arbeit. Man sah nach wie vor die Ursache der bisherigen Mißerfolge im Unvermögen der geprüften Substanzen, die Lipoidhülle der Bakterien zu durchdringen, und so dominiert in den meisten, vor allem in den grundlegenden Arbeiten der letzten Jahrzehnte der Gedankengang, den Tuberkelbazillus durch *lipophile* chemische Verbindungen zu bekämpfen. Die Vorstellung, daß solche Substanzen die «Fett-Wachsschichte» des säurefesten Erregers leichter zu durchdringen imstande sein könnten, war durchaus berechtigt und rechtfertigt die zahlreichen, oft mühevollen Arbeiten in dieser Richtung.

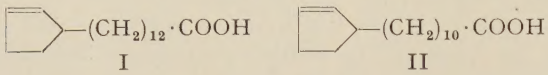
Einen viel benützten Ausgangspunkt für die chemotherapeutische Forschung bot die seit langem bekannte, günstige therapeutische Wirkung des Chaulmoograöls bei der Lepra. Auf Grund der morphologischen und chemischen Ähnlichkeit der Erreger der Lepra und Tuberkulose versuchte man schon früh das Chaulmoograöl als Heilmittel gegen die Tuberkulose. Während der klinischen Anwendung des Mittels sichere

[1] R. J. Anderson, Fortschr. Chem. org. Naturstoffe *3*, 145 (1939). — Chem. Reviews *29*, 225 (1941).

[2] F. B. Seibert, Bacter. Reviews *5*, 69 (1941).

[3] Lit. s. b. F. Roulet und M. Brenner, Zbl. ges. Tuberk. forsch. *56*, 193 (1944).

Erfolge versagt blieben, hemmt es hingegen sehr deutlich das Wachstum von Tuberkelbazillen in vitro. In der Folge gelang es, die wirksamen Bestandteile des Chaulmoograöls, die Chaulmoograsäure (I) und die Hydnocarpussäure (II) rein darzustellen.



I II

Überraschenderweise war die wachstumshemmende Wirkung der reinen Chaulmoograsäure gegen Tuberkelbazillen in vitro 10mal schwächer als die des Chaulmoograöls. Während die Total-Chaulmografettsäuren in einer Verdünnung von 1:100000 das Wachstum von Tuberkelbazillen vollständig hemmen, benötigt man von der reinen Chaulmoograsäure eine Konzentration von 1:10000, um den gleichen Effekt zu erzielen (Robinson). Dieses Verhalten wird durch die geringere Löslichkeit der Chaulmoograsäure erklärt.

Im Verlaufe zahlreicher weiterer Arbeiten wurde nun eine große Anzahl strukturähnlicher Fettsäuren dargestellt und auf ihre wachstumshemmende Wirkung gegen Lepra- und Tuberkelbazillen untersucht (Adams, Stanley, Prigge, Wagner-Jauregg). Am wirksamsten erwiesen sich verzweigte Fettsäuren und Cycloalkylfettsäuren mit 16—18 C-Atomen. Lineare Fettsäuren mit der gleichen Anzahl C-Atomen sind wirkungslos. Die höchste Wirksamkeitsgrenze dieser Verbindungsgruppe wird von Robinson mit einer Verdünnung von 1:320000 angegeben. Nach Adams und Stanley ist die bakterizide Wirkung der Chaulmoograsäure vornehmlich durch die physikalischen Eigenschaften dieser Substanz bedingt. In einer großangelegten Studie über die wachstumhemmenden Eigenschaften von verzweigten Fettsäuren kommen Adams und Mitarbeiter nämlich zu dem Schluß, daß die wirksamen Vertreter dieser Verbindungsgruppe infolge ihrer Oberflächenspannungseigenschaften die säurefesten Bakterien durch «Dispersion» der Lipoidhülle «schwächen», so daß sie in vivo den natürlichen Abwehrkräften bzw. in vitro den ungünstigen Bedingungen des Experiments zum Opfer fallen. Küster und Wagner-Jauregg[1] hingegen vertreten die Auffassung, daß die bakterizide Wirkung verzweigter Fettsäuren durch Verdrängung zelleigener Fettsäuren zustande kommt, da sowohl Lepra- als auch Tuberkelbazillen verzweigte Fettsäuren als Zellbausteine enthalten. Diese Ansicht bleibt wohl solange zur Diskussion gestellt, als es nicht gelingt, eine Substanz zu finden oder aus den Bakterien zu isolieren, die, ähnlich wie p-Aminobenzoesäure im Falle der Sulfonamide, die bakterizide Wirkung der chemotherapeutisch wirksamen Fettsäuren aufzuheben vermag. Ausgangspunkt für diese Untersuchungen könnten die Tuberkulostearinsäure mit 19 C-Atomen oder die Phtionsäure mit 26 C-Atomen bilden, die beide von Anderson aus Tuberkelbazillen isoliert wurden. Die Phtionsäure, deren Konstitution als verzweigte Fettsäure sichergestellt ist, verdient ein besonderes Interesse, da sie im Tierversuch typisch tuberkulöse Gewebsveränderungen zu erzeugen imstande ist.

Wenn auch die Chaulmoograsäure und die zahlreichen strukturähnlichen Fettsäuren, die das Wachstum von Tuberkelbazillen hemmen, gewisse Zusammenhänge zwischen Struktur und bakterizider bzw. bakteriostatischer Wirkung erkennen lassen, so darf nicht außer acht gelassen werden, daß es sich bei diesen Untersuchungen hauptsächlich um In-vitro-Versuche handelt. Der Tierversuch erfüllte die an ihn gestellten Erwartungen nicht. Die günstigsten Beobachtungen bestanden in einer Verlängerung der Lebensdauer behandelter Tiere gegenüber den Kontrolltieren um etwa 14 Tage (Prigge).

Auf anderem Wege, jedoch in gleicher Gedankenrichtung, wollten E. Bergmann und Mitarbeiter[1] zum Ziele gelangen. Um die Lipoidhülle der Lepra- und Tuberkelbazillen zu überwinden, wurden Verbindungen von bekannter chemotherapeutischer Wirkung durch Einführung lipophiler Reste fettlöslicher gemacht. So wurden z. B. Chinin, Plasmochin, Azofarbstoffe, Arsenverbindungen und andere mehr mit Stearoyl-, Palmitoyl- oder Chlorkohlensäurecholesterylchlorid kondensiert. Da jedoch über die bakteriologischen Ergebnisse dieser Verbindungen nur spärliche Angaben gemacht werden, können die Versuche wohl als gescheitert betrachtet werden. Zahlreiche andere Untersuchungen verschiedener Verbindungen und Verbindungsgruppen, deren theoretische Zusammenhänge nicht ohne weiteres erkannt werden können, auf ihre wachstumshemmenden Eigenschaften bei Tuberkelbazillen führten ebensowenig zum Ziel wie die mühevolle Austestung von mehr als 4000 organischen und anorganischen Verbindungen nach der Wrightschen Blutfadenmethode durch Hesse und Meissner[2].

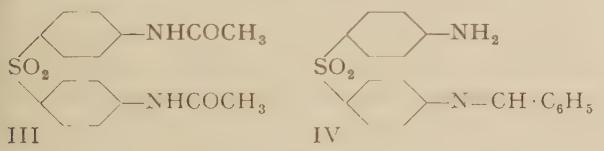
Mit großem Interesse wurde daher die Mitteilung aufgenommen, daß mit einer neuen, extrem *wasserlöslichen* Verbindung sowohl in vitro als auch in vivo gute Erfahrungen bei der Bekämpfung der Tuberkulose gemacht wurden. Es handelte sich hierbei um ein Kondensationsprodukt aus 4,4′-Diaminodiphenylsulfon mit Glukose und Natriumbisulfit, das unter dem Namen «Promin» in den Handel gebracht wurde.

[1] E. Küster und Th. Wagner-Jauregg, Biochem. Z. *317*, 256 (1944).

[1] E. Bergmann und L. Haskelberg, J. chem. Soc. 1 *(1939)*; S. Adler, L. Haskelberg und F. Bergmann, J. chem. Soc. 576 *(1940)*; F. Bergmann und L. Haskelberg, J. Am. chem. Soc. *63*, 1437 (1941); F. Bergmann und L. Haskelberg, J. Am. chem. Soc. *63*, 2243 (1941); E. Bergmann, L. Haskelberg und F. Bergmann, J. Am. chem. Soc. *63*, 2245 (1941).

[2] E. Hesse, G. Meissner und G. Quast, Arch. exp. Pathol. Pharmakol. *135*, 82 (1928); G. Meissner und E. Hesse, Arch. exp. Pathol. Pharmakol. *147*, 339 (1930); E. Hesse und G. Meissner, Arch. exp. Pathol. Pharmakol. *159*, 676 (1931); G. Meissner und E. Hesse, Arch. exp. Pathol. Pharmakol. *159*, 687 (1931).

Über die bakterizide Wirkung von 4,4′-Diaminodiphenylsulfon gegen Streptokokken, Staphylokokken und viele andere pathogene Keime liegen zahlreiche Arbeiten vor. Die wachstumshemmende Wirkung des 4,4′-Diaminodiphenylsulfons und seiner Derivate ist eine typische «Sulfonamidwirkung» (Enthemmung durch p-Aminobenzoesäure) und ist auch in quantitativer Hinsicht den Sulfonamiden gleichzusetzen. Infolge ihrer geringen Wasserlöslichkeit und hohen Toxizität blieb jedoch die praktische Anwendung dieser Verbindungsgruppe zu chemotherapeutischen Zwecken weitgehend eingeschränkt. Unter den erwähnten Arbeiten verdienen die Untersuchungen von Buttle und Mitarbeitern[1] ein besonderes Interesse. Diese Autoren versuchten, ausgehend von 4,4′-Diaminodiphenylsulfon, Substanzen zu finden, die bei geringerer Toxizität die gleiche chemotherapeutische Wirkung besitzen wie der Ausgangsstoff. Ersatz der Sulfongruppe oder Substitution an den Benzolkernen führten nicht zum Ziel. Hingegen gelang es, durch Blockierung einer oder beider Aminogruppen die Toxizität des 4,4′-Diaminodiphenylsulfons weitgehend herabzusetzen, ohne dessen therapeutischen Wert zu vermindern. Aus der Vielzahl der dargestellten Verbindungen empfehlen die Autoren schließlich drei Substanzen für klinische Untersuchungen: 4,4′-Diazetaminodiphenylsulfon (III), 4-Benzylidenamino-4′-aminodiphenylsulfon (IV) und ein Kon-



densationsprodukt aus 4,4′-Diaminodiphenylsulfon und Glukose, über dessen Konstitution nichts ausgesagt wird.

Ein Jahr früher schon haben Tschesche und Bohle[2] ein Verfahren zur Herstellung wasserlöslicher 4,4′-Diaminodiphenylsulfonverbindungen zum Patent angemeldet. Aus der Patentschrift geht hervor, daß Kondensationsprodukte aus 4,4′-Diaminodiphenylsulfon und verschiedener Mono- oder Polysacchariden etwa 4mal weniger toxisch sind als der Ausgangsstoff. Infolge ihrer guten Wasserlöslichkeit können diese Verbindungen auch parenteral appliziert werden. Wesentlich interessanter als diese technischen Vorteile ist jedoch die Feststellung, daß die therapeutische Wirksamkeit der Verbindungen höher ist als die des 4,4-′Diaminodiphenylsulfons. Gleichzeitig entnehmen wir aus einer Patentschrift der I. G. Farbenindustrie AG.[3], daß Kondensationsprodukte aus 4,4′-Diaminodiphenylsulfon mit aliphatischen und aromatischen Aldehyden ebenfalls therapeutisch wirksamer sind als die Aminkomponente für sich allein, besonders gegen Streptokokken und Pneumokokken.

Die Sulfon-Zuckerverbindungen stellen N-Glykoside vor, im Falle der Sulfon-Aldehydverbindungen haben wir es mit Azomethinen (Schiffschen Basen) zu tun. Nach Nitti, Bovet und Hamon[1] beruht die Wirkung der von 4,4′-Diaminodiphenylsulfon abgeleiteten Schiffschen Basen darauf, daß sie in vivo gespalten werden. Auch Jensen und Schmith[2] vertreten die Ansicht, daß Schiffsche Basen leicht hydrolysieren. An einer Reihe von Schiffschen Basen mit Sulfonamiden von der allgemeinen Formel $R{-}CH{=}N{-}C_6H_4{-}SO_2NHR'$ konnte dies in vivo nachgewiesen werden. In vitro wurden diese Verbindungen infolge ihrer Schwerlöslichkeit nicht untersucht. Hingegen berichtet Druey[3], daß die Blockierung der Aminogruppe im Sulfathiazol mit Form- oder Azetaldehyd die Wirkung dieses Sulfonamids in vivo fast vollständig aufhebt. Erst die darauffolgende Anlagerung von Mercaptoverbindungen, wie Thioglykol- oder Thiomilchsäure an die C=N-Doppelbindung stellen die therapeutische Wirksamkeit des Sulfonamids wieder her, da diese Anlagerungsprodukte in vivo sehr leicht hydrolysiert werden.

Die Spaltbarkeit aminoblockierter Sulfonamide und Sulfone erklärt ausreichend die chemotherapeutische Wirksamkeit dieser Verbindungen in vivo, genügt jedoch nicht, die Wirksamkeits*steigerung* der Sulfon-Zucker- und Sulfon-Aldehydverbindungen gegenüber der Aminkomponente plausibel zu machen. Man könnte vielleicht annehmen, daß die Kondensationsprodukte von 4,4′-Diaminodiphenylsulfon mit Zuckern oder Aldehyden in gewisser Hinsicht stabilisierte Verbindungen vorstellen, und zwar in dem Sinne, daß die blockierte Aminogruppe vor zu raschen biochemischen Einflüssen im Organismus geschützt ist, die, unter Veränderung der Substanz, ihre spezifische Wirkung aufheben würden. Selbstverständlich soll die Schutzwirkung nicht so weit gehen, daß die Spaltbarkeit vollkommen verlorengeht. Hingegen könnte eine Erschwerung bzw. Verzögerung der Hydrolyse eine längere Verweilzeit dieser Verbindungen im Blut zur Folge haben, was unter Umständen mit einer Steigerung der Wirksamkeit verbunden sein könnte. In diesem Zusammenhang verweisen wir auf die Untersuchungen über die Spaltbarkeit von N-Glykosiden durch Kenzi Hanakoa[4]. Dieser Autor kommt zu dem Ergebnis, daß die Spaltbarkeit von N-Glykosiden weitgehend von beiden Kondensationspartnern abhängig ist. Die Einführung verschiedener Substituenten im Aglykon einerseits und die Auswahl der Zuckerkomponente andererseits erhöhen oder erniedrigen die Spaltbarkeit des ge-

[1] G. A. H. Buttle, Dewing, Foster, Gray, Smith und Stephenson, Biochem. J. *32*, 1101 (1938).

[2] R. Tschesche und K. Bohle (Schering AG.), Öst. Pat. Anm. Sch. 113623/129 v. 20/8 (1937).

[3] I. G. Farbenindustrie AG., F. P. 845532 v. 2/11 (1938).

[1] F. Nitti, D. Bovet und V. Hamon, C. R. Soc. Biol. *128*, 26 (1938).

[2] K. A. Jensen und Kai Schmith, Z. Immunol. *102*, 261 (1942).

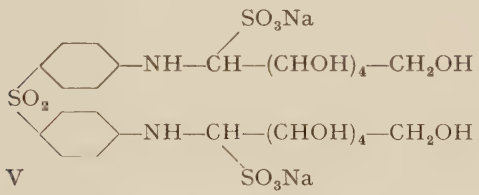
[3] J. Druey, Helv. chim. act. *27*, 1776 (1944).

[4] Kenzi Hanakoa, J. Biochemistry *31*, 95 (C 1940, II, 3620) (1940).

bildeten N-Glykosids. Ebenso berichten Reddelien und Danilof[1], daß die Spaltbarkeit von Schiffschen Basen (Anilen) durch Substituenten ungemein stark beeinflußt wird.

Als technische Neuerung haben Parke, Davis & Co. das untoxische Alkalibisulfit in den Kondensationsprozeß von aliphatischen und aromatischen Aminen mit Zuckern oder aliphatischen α-Oxyaldehyden eingeführt. Das uns im besonderen interessierende Beispiel der ausführlichen Patentschrift[2] ist das Kondensationsprodukt aus 4,4′-Diaminodiphenylsulfon mit Glukose und Natriumbisulfit. Diese Verbindung («Promin») ist etwa 3000mal wasserlöslicher als 4,4′-Diaminodiphenylsulfon und ermöglicht die Bereitung von 25 bis 35%igen wäßrigen Lösungen, ohne daß diese enorme Löslichkeit mit einer Abnahme der bakteriostatischen oder therapeutischen Eigenschaften der Aminkomponente verbunden wäre. Der Zusatz von Natriumbisulfit bewirkt neben der Löslichkeitserhöhung eine Stabilisierung der wäßrigen Lösung, wie wir uns durch eigene Versuche überzeugen konnten. Während eine 10%ige Lösung von 4,4′-Diaminodiphenylsulfon-di-glukosid sich schon nach wenigen Tagen zersetzt, bleibt eine 10%ige Lösung von Promin (4,4′-Diaminodiphenylsulfon-di-glukose-natriumsulfonat) auch nach Monaten unverändert.

Über die chemische Zusammensetzung von Promin werden keine näheren Angaben gemacht, vielmehr wird die Konstitutionsformel (V) unter Vorbehalt emp-



V

fohlen. Auch wenn man der vorgeschlagenen Strukturformel im Prinzip zustimmen kann, steht es fest, daß Promin keine einheitliche chemische Substanz ist. Bei der Kondensation von 4,4′-Diaminodiphenylsulfon mit Glukose und Natriumbisulfit werden die beiden letztgenannten Substanzen im Überschuß angewendet, da molare Mengen aller drei Kondensationspartner unstabile Endprodukte liefern. Stellt man sich die Kondensationsreaktion als eine Gleichgewichtsreaktion vor (siehe untenstehendes Schema), dann wäre der

1. $R—CHO + NaHSO_3 \rightleftarrows R—\underset{\displaystyle SO_3Na}{\underset{|}{CH}}—OH$

2. $R—\underset{\displaystyle SO_3Na}{\underset{|}{CHOH}} + H_2N—R' \rightleftarrows R—\underset{\displaystyle SO_3Na}{\underset{|}{CH}}—HN—R' + H_2O$

Überschuß an Glukose und Bisulfit notwendig, um das Gleichgewicht nach der Seite des Endproduktes zu verschieben. Ohne die eigentliche Wirksubstanz zu isolieren, wird die nach der Kondensation resultierende Lösung oder der nach dem Abdunsten des Lösungsmittels verbleibende feste Rückstand direkt für therapeutische Zwecke abgegeben. Promin ist also ein homogenes Gemisch von 4,4′-Diaminodiphenylsulfon-di-glukose-natriumsulfonat, Glukose und Natriumbisulfit. Für die bakteriologischen und klinischen Untersuchungen ist es belanglos, ob Promin eine einheitliche Verbindung von bekannter chemischer Konstitution oder ein Substanzgemisch vorstellt. Entscheidend ist die außerordentliche Steigerung der Wasserlöslichkeit des 4,4′-Diaminodiphenylsulfons durch Kondensation mit untoxischen Substanzen, wobei unter gleichzeitiger Erniedrigung der Toxizität, die therapeutische Wirkung des Sulfons nicht beeinträchtigt wird.

Auf dem Gebiete der chemotherapeutischen Forschung trat Promin besonders in den Vordergrund des Interesses, als, wie schon erwähnt, erstmalig gute Erfolge mit diesem Mittel bei der Bekämpfung der Tuberkulose gemeldet wurden. Bevor wir näher auf die Ergebnisse eintreten, welche die klinische und tierexperimentelle Anwendung von Promin bei der Tuberkulose gezeitigt hat, müssen wir uns noch kurz mit Versuchen befassen, in denen die Grundsubstanz des Promins, das 4,4′-Diaminodiphenylsulfon, als Hemmstoff für Tuberkelbazillen verwendet wurde. Wie die große Mehrzahl der wirksamen Sulfonamidverbindungen, besitzt auch das 4,4′-Diaminodiphenylsulfon die Fähigkeit, das Tuberkelbazillenwachstum in vitro zu hemmen[1,2,3]. Aus den Untersuchungen von Smith, Emmart und Westfall[3] geht hervor, daß 4,4′-Diaminodiphenylsulfon in einer Konzentration von 2 mg% und Promin in einer Konzentration von 20 mg% vollständige Wachstumshemmung bewirken. Berücksichtigt man jedoch die Äquivalentgewichte, so ergibt sich, daß die tuberkulostatischen Eigenschaften dieser beiden Verbindungen nicht sehr verschieden sind. Interessant ist ferner die Beobachtung, daß auch 4,4′-Diazetaminodiphenylsulfon wachstumshemmend wirkt. Allerdings hemmt diese Verbindung, im Gegensatz zu N^4-Azetylsulfonamiden, auch das Wachstum von Kokken. In diesem Zusammenhang kommt den Untersuchungen von Lloyd und Middlebrook[4] erhöhte Bedeutung zu. Geleitet von den eingangs erwähnten Gedankengängen, versuchten diese Autoren die tuberkulostatische Wirksamkeit des 4,4′-Diaminodiphenylsulfons durch Einführung lipophiler Gruppen zu steigern. Sie stellten das 4,4′-Distearoylaminodiphenylsulfon sowie das 4,4′-Dichaulmoogroylaminodiphenylsulfon her, muß-

[1] G. Reddelien und H. Danilof, Ber. *54*, 3132 (1921).
[2] Parke, Davis & Co. E. P. 532893 v. 3/8 (1939).

[1] N. Rist, F. Bloch und v. Hamon, C. R. Soc. Biol. *130*, 972 (1939).
[2] G. Middlebrook und J. B. Lloyd, Am. Rev. Tub. *49*, 535 (1944).
[3] I. C. Smith, E. W. Emmart und B. B. Westfall, J. Pharm. exp. Ther. *74*, 163 (1942).
[4] J. B. Lloyd und G. Middlebrook, Am. Rev. Tub. *49*, 539 (1944).

ten aber feststellen, daß diese beiden Verbindungen in vitro gegen Tuberkelbazillen vollständig unwirksam waren. Während also die hydrophilen Sulfon-Zuckerverbindungen die tuberkulostatische Wirkung des 4,4′-Diaminodiphenylsulfons beibehalten oder sogar in verstärktem Ausmaß zeigen, sind die lipophilen Derivate des Diaminosulfons unwirksam, auch wenn die an sich wirksame Chaulmoograsäure als Kondensationspartner verwendet wird. Allerdings wurde 4,4′-Dichaulmoogroylaminodiphenylsulfon bisher leider nur in vitro geprüft, und es ist interessant, festzuhalten, daß das in vitro unwirksame N^4-Caproylsulfanilamid (Jensen und Schmith) nach Miller, Rock und Moore[1] den gleichen therapeutischen Effekt besitzt wie unsubstituiertes Sulfanilamid und bedeutend weniger toxisch ist, während bekanntlich N^4-Azetylsulfanilamid in vitro und in vivo unwirksam ist. Ersatz der Azetylgruppe durch Azyle höherer Fettsäuren bewirkt also im Falle des Sulfanilamids eine deutliche Wirksamkeitssteigerung in vivo. Dies könnte auch beim 4,4′-Diaminodiphenylsulfon der Fall sein, zumal schon seine Azetylverbindung[2], im Gegensatz zum Azetylsulfanilamid, therapeutisch wirksam ist. Es wäre daher wünschenswert, daß 4,4′-Dichaulmoogroylaminodiphenylsulfon therapeutisch ausgewertet würde. Die Aufspaltung dieser Verbindung in vivo in zwei wirksame Komponenten könnte wertvolle Resultate ergeben. Es ist durchaus wahrscheinlich, daß die bakteriostatische Wirkung des 4,4′-Diaminodiphenylsulfons gegen Tuberkelbazillen, genau wie bei anderen pathogenen Erregern, vom Vorhandensein einer freien Aminogruppe abhängig ist. Trotzdem ist es bemerkenswert, wie bei der Prüfung in vitro, bei der für die Beurteilung der Wirksamkeit sämtliche erschwerenden Faktoren, wie Resorption und Abbau durch den Organismus, wegfallen, die beim Tierversuch mitberücksichtigt werden müssen, doch noch wesentliche Wirkungsunterschiede zwischen den einzelnen Derivaten zu beobachten sind. Um uns über diese unterschiedlichen Wirkungsintensitäten ein Bild zu machen, haben wir die in der Tabelle aufgeführten verschiedenen Verbindungstypen im Wachstumsversuch auf ihr Hemmvermögen gegen Tuberkelbazillen untersucht.

Es zeigte sich dabei, daß die Wirksamkeit der Grundsubstanz, des Diaminodiphenylsulfons, durch keine der von ihr abgeleiteten Verbindungen übertroffen wird; die gefundenen Wirkungsintensitäten sind alle von derselben Größenordnung, obwohl die Wasserlöslichkeit der verschiedenen Derivate extrem variiert.

Untersucht man den Einfluß von 4,4′-Diaminodiphenylsulfon auf die Bakterienatmung, so findet man keinerlei Beeinflussung des Sauerstoffverbrauchs der Bakterien, im Gegensatz z. B. zur Wirkung der Chaulmoograsäure, die in einer Verdünnung von 1:100 die Atmung um 80%, in einer solchen von 1:1000 noch um etwa 50% herabsetzt[1]. Diese Beobachtung läßt schon den Schluß zu, daß der Wachstumshemmung durch Diaminodiphenylsulfonderivate, unabhängig von deren Löslichkeitsverhältnissen, ein völlig anderer Wirkungsmechanismus zugrunde liegt als derjenigen durch ungesättigte Fettsäuren wie die Chaulmoograsäure.

Tabelle

Substanz	Konzentration in Mol/l	mg Bakterien
Tibatin	1/ 5000	8
Tibatin	1/15000	101
4,4′-Diaminodiphenylsulfon	1/ 2500	10
4,4′-Diaminodiphenylsulfon	1/ 5000	17
4,4′-Diaminodiphenylsulfon	1/10000	17
4,4′-Diaminodiphenylsulfon	1/20000	42
4,4′-Diaminodiphenylsulfon	1/40000	63
4,4′-Diaminodiphenylsulfon	1/80000	120
Promin	1/ 5000	8
Promin	1/10000	19
Promin	1/20000	130
4-Cinnamylidenamino-4′-aminodiphenylsulfon	1/ 5000	8
4-Cinnamylidenamino-4′-aminodiphenylsulfon	1/15000	75
4-Cinnamylidenamino-4′-aminodiphenylsulfon	1/45000	108
4,4′-Diazetaminodiphenylsulfon	1/ 5000	8
4,4′-Diazetaminodiphenylsulfon	1/10000	90
Kontrolle (ohne Zusatz)	—	109

Wachstumshemmversuche in synthetischem Nährmilieu. Bebrütungsdauer 21 Tage. Bakterienmenge = Trockengewicht der während dieser Zeit in 50 cm³ Nährflüssigkeit gewachsenen Bakterien.

In vivo wurde 4,4′-Diaminodiphenylsulfon wegen seiner Toxizität nur wenig untersucht, hingegen schien Promin, das bei guter Wasserlöslichkeit und geringer Toxizität die gleichen bakteriostatischen Eigenschaften besitzt wie das Diaminosulfon, für den Tierversuch vorzüglich geeignet zu sein. Die ersten Untersuchungen mit Promin in vivo wurden von Hinshaw und Feldman[2] durchgeführt. Meerschweinchen, mit humanen Tuberkelbazillen in letaler Dosis infiziert, erhielten eine 1% Promin enthaltende Diät. Täglich wurden so 300—400 mg Promin aufgenommen. Die behandelten Tiere zeigten gegenüber den Kontrolltieren eine erhebliche Verlängerung der Lebensdauer, und viele Tiere

[1] Eigene, bisher unveröffentlichte Versuche.

[2] H. C. Hinshaw und W. H. Feldman, J. A. M. A. *117*, 1066 (1941); H. C. Hinshaw, K. Pfuetze und W. H. Feldman, Science *95*, Nr. 2472, Suppl. 8 (1942).

[1] E. Miller, H. J. Rock und M. L. Moore, J. Am. chem. Soc. *61*, 1198 (1939).

[2] Unter dem Namen «Rodilon» im Handel.

waren frei von TBC.-Läsionen. Beim Menschen rief die Anwendung von Promin jedoch verschiedene Nebenwirkungen hervor, weshalb die Autoren ein endgültiges Urteil über den therapeutischen Wert dieses Mittels nicht abgeben können. Während Tytler[1] Promin schlechthin als die zurzeit wirksamste Verbindung bei der experimentellen Tuberkulose des Meerschweinchens bezeichnet, ist das Urteil von Smith und Mitarbeitern[2] über die Wirkung von Promin in vivo wesentlich zurückhaltender. Nach Ansicht dieser Autoren zeigt Promin gute Wirkung, wenn es mit der Schlundsonde zugeführt wird, übt jedoch einen ungünstigen Einfluß auf die infizierten Tiere aus, wenn man es mit dem Futter (0,5% Promingehalt) verabreicht. Weiterhin wird festgestellt, daß, unter Berücksichtigung der Äquivalentgewichte, mit 4,4′-Diaminodiphenylsulfon ein höherer Blutspiegel erzielt wird als mit Promin.

Die klinischen Untersuchungen mit Promin[3, 4, 5] ergeben übereinstimmend, daß die Behandlungsergebnisse mit diesem Mittel im allgemeinen nicht voll überzeugend sind. In Einzelfällen, besonders bei lokaler Applikation, wurden gute Resultate erzielt. So berichtet z. B. Heaf[6] über erfolgreiche Behandlung von Kehlkopftuberkulose durch Pinselung mit einer 20%igen Lösung von Promin in 50%igem Glyzerin. Eine genauere klinische Untersuchung verdanken wir Dancey und Mitarbeitern[7]. Es wurden ausschließlich Fälle von Lungentuberkulose 5 Monate lang mit Promin behandelt, wobei dieses Mittel in einer mittleren Tagesdosis von 1,07 g per os verabreicht wurde. Nach Ansicht dieser Autoren übt Promin wahrscheinlich einen günstigen Einfluß auf den Verlauf der humanen Lungentuberkulose aus, wenn die Läsionen frischen Ursprungs sind. Die kurative Wirkung ist jedoch nicht sehr groß, weshalb Promin allein keinesfalls für eine eventuelle Besserung verantwortlich gemacht werden kann. Wegen seiner Toxizität ist seine therapeutische Dosierung begrenzt, hingegen gibt die hohe Wasserlöslichkeit, die eine parenterale Anwendung ermöglicht, dem Promin einen deutlichen therapeutischen Vorteil gegenüber relativ unlöslichen Verbindungen, besonders in Fällen von Untoleranz oraler Medikation. Die Ergebnisse zeigen also, daß Promin nicht mehr sein kann als ein Hilfsmittel zu anderen Behandlungsmethoden.

[1] W. H. Tytler, cit. nach A. Bessemans, Nature *150*, 517 (1942).

[2] I. C. Smith, E. W. Emmart und B. B. Westfall: J. Pharm. exp. Ther. *74*, 163 (1942).

[3] H. C. Hinshaw und W. H. Feldman: J. A. M. A. *117*, 1066 (1941); H. C. Hinshaw, K. Pfuetze und W. H. Feldman: Science *95*, Nr. 2472, Suppl. 8 (1942).

[4] J. H. Crawford, Lancet, *244*, 787 (C 1944, II, 45) (1943).

[5] F. Heaf, Hurford, Eiser und Franklin, Lancet *244*, 702 (C 1944, I, 1404) (1943).

[6] F. Heaf, Lancet *244*, 818 (C 1944, I, 1404) (1943).

[7] R. J. Dancey, R. H. Schmidt und J. M. Wilkie, Am. Rev. Tub. *49*, 510 (1944).

Wenn so auch die Hoffnungen, die man in dieses Chemotherapeutikum gesetzt hat, nicht in Erfüllung gegangen sind, so bleibt das Interesse an diesem Verbindungstypus dennoch bestehen. Die Tatsache, daß eine Verbindung von bekannter chemotherapeutischer Wirkung, wie das 4,4′-Diaminodiphenylsulfon, diese Wirkung verliert, wenn sie «lipophil», sie jedoch behält oder im gesteigerten Maße zeigt, wenn sie «hydrophil» gemacht wird, könnte Anlaß geben zu einer neuen Problemstellung für die weitere Forschung auf dem Gebiet der Chemotherapie der Tuberkulose. Die Vorstellung, daß die Tuberkelbazillen durch ihre Lipoidhülle vor dem Eindringen eines Chemotherapeutikums geschützt sind, hat die Forschungsarbeit sehr beeinflußt und vielleicht in mancher Hinsicht irregeleitet. Mit Recht weist aber Schlossberger darauf hin, daß auch die Tuberkelbazillen einen Stoffwechsel besitzen. Das Bestreben der chemotherapeutischen Forschung gehe ja dahin, zellfremde Substanzen zu finden, die von den dem normalen Stoffaustausch dienenden Rezeptoren des Zellprotoplasmas verankert werden. Wenn alle bisher unternommenen Versuche, ein wirksames Chemotherapeutikum gegen Tuberkulose zu finden, gescheitert sind, so hat dies u. a. seinen Grund darin, daß es noch nicht gelungen ist, die nötigen experimentellen Vorbedingungen zu schaffen, die es gestatten, im Tierversuch ganze chemische Körperklassen systematisch auf ihre therapeutische Brauchbarkeit zu prüfen.

Die Abkehr von den lipophilen Chemotherapeutika und die Anwendung von Wirksubstanzen, die durch Kondensation mit hydrophilen, untoxischen Verbindungen für das Tierexperiment und die klinische Prüfung geeigneter sind, könnte als eine dieser Vorbedingungen angesehen werden. So beurteilt, hat Promin, trotz seinem klinischen Versagen, seinen Beitrag für die Chemotherapie der Tuberkulose geleistet.

Summary

The paper deals with recent advances in chemotherapy of tuberculosis. In view of the fact that chemical analysis has shown the lipoid nature of tubercle bacilli and in view of the favorable therapeutic results obtained by treating leprosy with chaulmoogra-acids, the leading idea of many authors was to synthetize lipoid-soluble substances in order to affect the growth of tubercle bacilli. However, the finding that water-soluble substances as Promin inhibit the growth of the microorganisms showed that the idea to use exclusively fat-soluble substances was not necessarily right. Although the therapeutic effects of Promin are not yet particularly encouraging, the experiments made with this substances are useful as they indicate a new direction for research in chemotherapy of tuberculosis. Some of our own experiments with diaminodiphenylsulphone-derivatives are described.

Les tests microbiologiques pour la détermination des vitamines

Par W. H. Schopfer, Berne

(suite)

Qualités requises pour que le microorganisme puisse fonctionner comme test

En théorie, tout microorganisme exigeant une vitamine pour sa croissance doit pouvoir être utilisé comme test. En pratique, ce n'est pas le cas. Les qualités suivantes sont requises: 1° Le microorganisme doit être facilement cultivable et si possible non pathogène. 2° La physiologie de son métabolisme doit être connue d'une manière aussi détaillée que possible: nutrition azotée, carbonée, minérale, optimum de pH et de température. La connaissance de ses besoins permettra de lui constituer un milieu synthétique de base, simple et complet, permettant à la vitamine ajoutée d'exercer son effet. 3° Le degré de son auxo-hétérotrophie doit être connu et il ne doit, si possible, exiger qu'une ou peu de vitamines. La vitamine requise doit, si possible, être facteur essentiel, en l'absence duquel aucun développement ne se produit. Si le facteur requis est simplement complémentaire, additionnant son effet à celui d'autres vitamines, les mesures, toujours possibles, sont plus délicates. 4° Il doit présenter une grande constance physiologique et ne pas varier ses besoins. Il ne doit pas donner naissance à des races physiologiques (mutants) manifestant des variations du degré d'auxo-hétérotrophie[1]. 5° Il doit être facilement inoculable: suspension de spores pour un champignon, suspension de cellules lavées pour une bactérie. L'inoculation avec un fragment de thalle de champignon ne permet pas d'obtenir des résultats précis. 6° Il doit croître rapidement et surtout permettre une mesure rapide et facile de son développement. Certains champignons inférieurs, réagissant très fortement à la présence de faibles doses de vitamines, semblent constituer des réactifs de choix. Ils sont en réalité inutilisables, car ils ne fournissent que des courbes irrégulières, capricieuses, et les résultats ne sont pas suffisamment reproductibles. 7° Il ne doit pas être trop fortement influencé par les substances banales du milieu, qui tendent à modifier l'allure de la courbe de croissance. 8° Le microorganisme doit réagir d'une manière très spécifique à la présence de la vitamine en question. Dans la majorité des cas cette spécificité est très marquée, voisine de celle de l'animal (aneurine, lactoflavine, adermine par exemple). Il ne faut pas oublier que pour la plupart des vitamines importantes en physiologie animale et humaine, un nombre restreint d'animaux ont servi de tests. Pour les microorganismes par contre, une seule vitamine a pu être étudiée avec une douzaine d'espèces différentes. Nous avons déjà relevé le danger que peuvent présenter les organismes qui, au premier abord, semblent exiger la molécule complète d'une vitamine mais qui, en réalité, se contentent d'une portion de la molécule et synthétisent l'autre, ou encore sont capables de réunir les deux moitiés de la molécule (pyrimidine et thiazol pour l'aneurine, β-alanine et acide-α,γ-dioxy-β,β-diméthylbutyrique pour l'acide pantothénique). L'inconvénient n'est pas si grave, car il n'est pas certain que les deux constituants, représentant effectivement les étapes ultimes de la biosynthèse, s'accumulent dans la nature en doses telles que les résultats fournis par le test soient faussés. Comme nous l'avons vu, l'utilisation du test *Phycomyces* n'est pas rendue impossible par le fait que la pyrimidine et le thiazol peuvent remplacer la molécule complète d'aneurine. 9° Le microorganisme doit présenter une grande sensibilité à la présence de la vitamine et une faible dose doit suffire pour déclancher un développement perceptible et mesurable. Il ne doit pas seulement réagir à la présence d'une très faible quantité de facteur vitaminique, mais également répondre par une augmentation marquée de la croissance à l'adjonction d'une faible quantité supplémentaire de cette vitamine. Là, nous trouvons une caractéristique qui, indiscutablement, parle en faveur du microorganisme. Le tableau suivant indique, pour quelques organismes, les doses minimales observées dans des conditions culturales données:

Tableau 6

Aneurine	*Phycomyces blakesleeanus*	$1:2{,}5\cdot10^{9}$
	Ustilago violacea (Schopfer et Blumer[1])	$1:2{,}5\cdot10^{10}$
	Glaucoma piriformis (Cilié) (Emerique-Blum et Lwoff[2])	$1:1\cdot10^{10}$
Biotine (vitamine H)	*Saccharomyces cerevisiae* (Kögl[3])	$1:4\cdot10^{11}$
	(Snell, Eakin et Williams[4])	$1:5\cdot10^{11}$
	Candida Guillermondii (Schopfer[5])	$1:1\cdot10^{12}$

[1] Souvent seules quelques souches déterminées d'une espèce sont complètement auxo-hétérotrophes et peuvent être utilisées avec succès comme test.

[1] W. H. Schopfer, S. Blumer et V. Kocher, Arch. f. Mikrobiol. *9*, 305 (1938).

[2] L. Emerique-Blum et A. Lwoff, Bull. Soc. chim. biol. Paris *22*, 179 (1940).

[3] F. Kögl und B. Tönnis, Z. Physiol. Chem. *242*, 43 (1936).

[4] E. Snell, R. E. Eakin and R. J. Williams, J. Amer. chem. Soc. *62*, 175 (1940).

[5] W. H. Schopfer, C. R. Soc. Physique Hist. nat. Genève *61*, 147 (1944).

Lactoflavine	*Lactobacillus casei* (Snell et Strong[1])	$1:0{,}4\cdot10^9$
Adermine	*Ceratostomella ulmi* (Schopfer, inédit)	$1:2\cdot10^9$

Ces conditions essentielles étant réalisées, il est possible de construire le graphique permettant, selon la technique décrite pour le test *Phycomyces*, d'affectuer les calculs précis. Ceux-ci ne peuvent être faits que dans une portion limitée des courbes, dans laquelle une proportionnalité exacte se manifeste entre la dose de vitamine et l'effet produit.

La détermination quantitative du développement

L'organisme se développe sur un milieu de composition connue. L'analyse peut porter soit sur l'organisme, soit sur le milieu qui se modifie au cours de la croissance. Nous pouvons envisager les techniques suivantes:

I. Analyse de l'organisme

A. Poids de matière formée

1° *Gravimétrie:* Détermination du poids sec total de matière produite. Possible avec tous les champignons inférieurs. Egalement utilisable avec les unicellulaires.

2° *Néphélométrie:* Le développement est apprécié par la quantité de lumière absorbée. Méthode de choix pour toutes les cultures d'unicellulaires (bactéries, levures, *Candida*, etc.) qui n'ont pas la tendance à former un pseudomycélium (voir fig. 8).

3° *Numération* des cellules produites dans un volume déterminé de milieu. Peu utilisé dans la pratique.

B. Détermination du poids d'un constituant de la matière vivante formée. La quantité de cette substance est proportionnelle au poids total de matière vivante produite. Par exemple détermination de l'azote total de *Corynebacterium diphtheriae* (Mueller).

II. Analyse du milieu

A. Détermination de l'absorption d'un constituant du milieu. Cette dernière est proportionnelle au développement, dans des limites définies. Diminution de la concentration totale, déterminée par une méthode physique (réfractométrie par exemple), diminution du taux en sucre, en azote. Modifications du pH, etc.

B. Détermination d'un produit du métabolisme accumulé dans le milieu. Acide lactique (B. lactiques) (fig. 10), alcool ou CO_2 (levures), acide pyruvique (*Phycomyces*), etc.

Les méthodes faisant intervenir la gravimétrie, la néphélométrie, ou la détermination d'un produit du métabolisme sont les plus couramment utilisées.

[1] E. E. Snell and F. M. Strong, Ind. and Engin. Chemistry, vol. 11, n° 6, p. 346.

Les principaux tests pour la détermination des vitamines hydrosolubles

Les principales vitamines hydrosolubles, importantes pour l'alimentation humaine et animale, peuvent être déterminées à l'aide d'un test microbiologique. Nous en faisons une courte énumération qui témoignera de l'importance que sont en train de prendre ces méthodes.

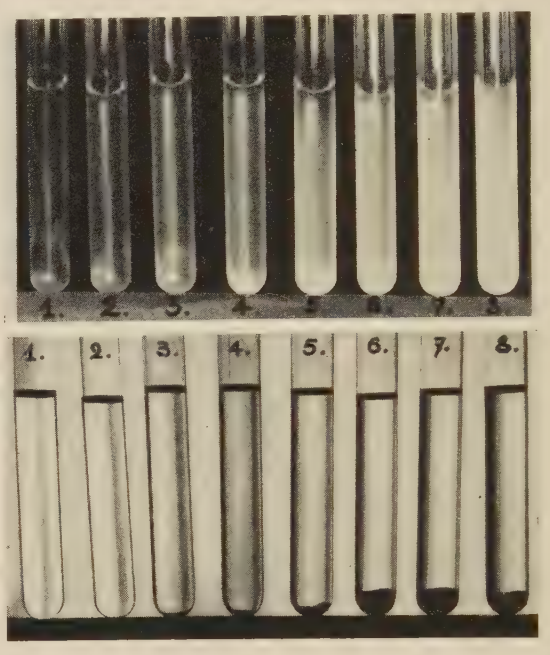


Fig. 8. Développement d'*Ustilago violacea* sur milieu synthétique, en présence de doses croissantes d'aneurine. En haut: les cellules sont en suspension. En bas: dépôt de la culture.

n°	1	2	3	4	5	6	7	8
mγ B_1/25 ccm.	0	1	2	4	6	10	20	40

Dose optimale vers 10 mγ. (D'après Schopfer, Blumer et Kocher[1].)

Aneurine. Organismes utilisés. *Phycomyces blakesleeanus:* détermination du poids sec des récoltes. *Glaucoma piriformis* (Protozoaire Cilié): la numération des cellules permet d'apprécier quantitativement la croissance (Lwoff[2], Emerique-Blum et Lwoff[3]) (voir fig. 9).

La croissance, critère utilisé ici, est une résultante de nombreux facteurs dont la majorité sont indépendants de l'aneurine. Schultz, Atkin et Frey[4] emploient comme critère la quantité de CO_2 produite par la fermentation alcoolique de *Saccharomyces cerevisiae* accélérée par l'adjonction de vitamine B_1. La pyrimidine seule agit déjà, mais la méthode peut être rendue spécifique. Elle a d'ailleurs fait ses preuves.

[1] W. H. Schopfer, S. Blumer et V. Kocher, Arch. f. Mikrobiol. *9*, 305 (1938).

[2] A. et M. Lwoff, C. R. Soc. Biol. Paris *126*, 644 (1937).

[3] L. Emerique-Blum et A. Lwoff, Bull. Soc. chim. biol. Paris *22*, 179 (1940).

[4] A. Schultz, L. Atkin and N. Frey, J. Amer. Chem. Soc., *59*, 948 (1937).

Haag[1], après avoir découvert la production d'acide pyruvique par *Phycomyces* cultivé en hypovitaminose, propose un nouveau principe de dosage (Haag et Dalphin[2]). Le maximum d'acide pyruvique, dans un milieu défini et constant, est produit avec 0,08 γ d'aneurine pour 20 ccm. de milieu (la dose optimale de vitamine étant de 0,4 γ environ!). Il suffirait donc d'ajouter au milieu de base constant des doses croissantes de substance inconnue dont le taux en aneurine doit être déterminé. Le volume de solution déterminant la plus forte production d'acide pyruvique contiendra 0,08 γ de vitamine B_1. Il reste à établir si la quantité de 0,08 γ d'aneurine, censée déterminer la plus forte production d'acide pyruvique, est vraiment constante. Si tel était le cas, et si les substances banales de l'extrait à analyser n'influencent pas la production d'acide pyruvique, la méthode serait excellente. Ces deux méthodes prennent comme critère un produit spécifique du métabolisme en relation directe avec la vitamine B_1.

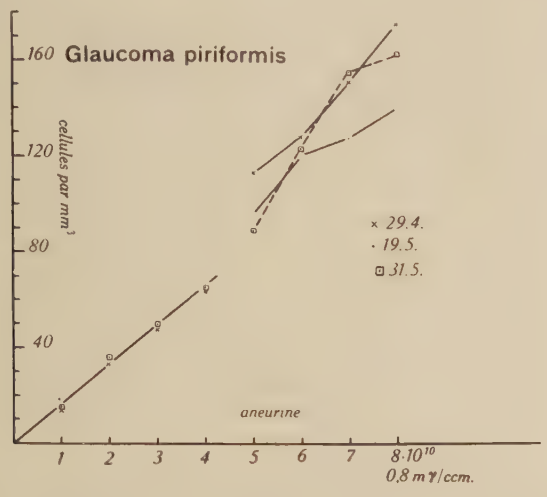


Fig. 9. Développement de *Glaucoma piriformis* sur milieu à base de peptone de soie, en présence de doses croissantes d'aneurine. Sur l'ordonnée nombre d'organismes par mm³. Dans la partie inférieure du graphique on note une proportionnalité satisfaisante entre le développement et la dose de vitamine. (D'après L. Emerique-Blum et Lwoff [3].)

Westenbrink et ses collaborateurs[4] s'inspirent du même principe. La levure, lavée en milieu alcalin, est privée de sa cocarboxylase (pyrophosphate d'aneurine). Elle n'est plus capable de décarboxyler l'acide pyruvique et de produire du CO_2. Cette levure, jointe à une substance contenant du pyrophosphate d'aneurine adsorbe ce dernier, ce qui permet une resynthèse de la carboxylase. Ainsi, le microorganisme, mis en présence de pyruvate de sodium, est à nouveau capable de décarboxyler ce dernier. La quantité de CO_2 produite, proportionnelle à la quantité de pyrophosphate d'aneurine absorbée par la levure est mesurée manométriquement. Des comparaisons avec des courbes étalons permettent un dosage avec une précision de 1%.

D'autres organismes ont été proposés, mais n'ont pas donné lieu à l'établissement d'un test pratique. *Phytophthora cinnamomi*[1] (champignon Phycomycète), comme *Glaucoma piriformis*, requiert la molécule complète d'aneurine. Cependant, ce champignon doit être inoculé avec des fragments de thalle, ce qui rend l'expérience pénible. Nous l'avons utilisé avec succès comme test semi-quantitatif. Il nous a permis de démontrer la synthèse de l'aneurine à partir de la pyrimidine et du thiazol, chez *Phycomyces* et d'autres organismes qui se contentent des deux constituants de la vitamine qu'ils soudent à nouveau.

Des bactéries, telles que *Staphylococcus aureus*, *Rhizobium trifolii*, *Propionibacterium pentosaceum* réagissent également à la présence de faibles doses d'aneurine. Elles sont peu utilisées dans la pratique.

Il faut encore mentionner un test original, constitué par un insecte, *Drosophila*. Comme Guyénot[2] l'a démontré depuis longtemps, l'élevage des larves en milieu aseptique n'est possible qu'en présence d'un extrait de levure. Van 't Hoog[3] a prouvé que les vitamines de l'extrait de levure sont les substances actives requises pour le développement et la métamorphose des larves. Nous retrouvons ici l'aneurine comme vitamine essentielle, ainsi que la vitamine B_2. Dans des conditions définies, entre 0 et 0,5 γ d'aneurine par culture de 10 ccm, le % de larves susceptibles de se métamorphoser est proportionnel à la dose de vitamine présente. L'utilisation du test se heurte à certaines difficultés de nature technique.

A propos de l'aneurine, il faut encore rappeler que R. J. Williams[4], en 1919 déjà, a proposé la levure pour la détermination de la vitamine B_1. A cette époque, cette vitamine n'était pas isolée chimiquement et confondue avec le «bios» d'alors, c.-à-d. les facteurs essentiels pour la levure. Ce qu'on croyait mesurer avec la levure n'était donc pas la vitamine B_1 et ce premier essai n'eut pas de lendemain.

Lactoflavine. La méthode, devenue rapidement classique de Snell et Strong[5], fait usage de souches de *Lactobacillus casei*. Le milieu utilisé n'est à vrai dire

[1] E. Haag, C. R. Soc. Physique Hist. nat. Genève *57*, 136 (1940).

[2] E. Haag et Ch. Dalphin, C. R. Soc. Physique Hist. nat. Genève *61*, 241 (1944).

[3] L. Emerique-Blum et A. Lwoff, Bull. Soc. chim. biol. Paris *22*, 179 (1940).

[4] H. G. K. Westenbrink, E. P. Steyn Parvé, A. C. van der Linden and W. A. van den Broek, Z. f. Vitaminforschung *13*, 218 (1943).

[1] W. J. Robbins, Bull. Torrey Bot. Club *65*, 267 (1938).

[2] E. Guyénot, Bull. Biol. France Belgique, 1917, 51. Thèse sciences, Paris (1917).

[3] E. G. van 't Hoog, Z. f. Vitaminforschung *4*, 300 (1935).

[4] R. J. Williams, J. Biol. Chem. *38*, 465 (1919).

[5] E. E. Snell and F. M. Strong, Ind. and Engin. Chem., vol. 11, n° 6, p. 346.

pas complètement synthétique. Aux constituants connus doivent être ajoutées, entr'autre, une peptone photolysée (privée de lactoflavine!) ainsi qu'un extrait de

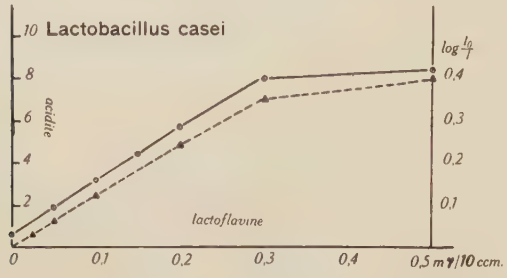


Fig. 10. Développement de *Lactobacillus casei* en présence de doses croissantes de lactoflavine. En trait plein, détermination de l'acidité indiquée par le nombre de ccm. de NaOH n/10 nécessité pour la neutralisation. En pointillé: détermination photométrique, log I_0/I. (D'après Snell et Strong, Ind. and Engin. Chem., vol. 11.)

levure. La peptone devrait pouvoir être remplacée par un ensemble d'acides aminés (voir fig. 10). Le tableau dans lequel sont reportées les données de Snell et Strong fournies par la néphélométrie et l'acidimétrie (acide lactique) indiquent la précision de la méthode:

Tableau 7

Acidimétrie			Néphélométrie		
Lactoflavine en γ/ccm			Lactoflavine en γ/ccm		
ajoutée	trouvée	%	ajoutée	trouvée	%
0,0198	0,0201	101,5	0,013	0,13	100
0,071	0,074	104,2	0,064	0,063	98,4
0,252	0,251	99,6	0,236	0,225	95,5
0,672	0,685	100,9	0,55	0,59	107
2,20	2,10	95,5	1,97	2,00	101,5

Le tableau 8 indique la concordance entre les résultats fournis par le test microbiologique et le test animal (rat). Divers produits ont été analysés simultanément avec les deux méthodes. Les résultats sont indiqués en γ/g sec.

Tableau 8

L. casei	24,4	24,1	22,6	23,9	31,2
Rat	20	25	22	20	35

L. casei	17,1*	39,2*	34,7*	149,6*	31,8*
Rat	17	37	34,4	145,6	32

* Méthode directe. — Les autres chiffres sont obtenus à partir d'extraits.

On voit donc que ce test, qui est susceptible de diverses modifications, est digne de confiance.

Acide nicotinique. Fildes[1] fait en 1938 l'importante observation que l'acide nicotinique est facteur de croissance essentiel pour *Proteus vulgaris*. Sur la base de cette découverte, A. Lwoff et ses collaborateurs[2,3] ont mis au point un test excellent pour la détermination de l'acide nicotinique et la nicotinamide. La courbe d'étalonnage (fig. 11) indique la proportionnalité entre la dose de vitamine et le développement correspondant. La méthode, très spécifique, est applicable au sang, à l'urine et au lait.

Il faut ajouter que *P. vulgaris* réagit non seulement à la présence d'acide nicotinique et de nicotinamide, mais aussi à celle de coenzyme I (diphosphopyridinonucléotide) et de coenzyme II (triphosphopyridinonucléotide) qui possèdent la nicotinamide comme groupe actif.

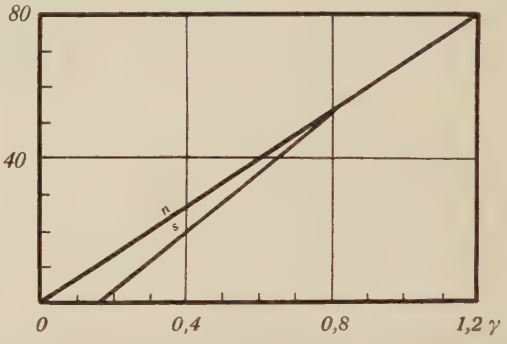


Fig. 11. Courbe d'étalonnage de *Proteus vulgaris*. n: en fonction de la concentration de la nicotinamide dans le milieu synthétique simple. s: en présence de sang. Sur l'abcisse: dose de nicotinamide en γ pour 100 ccm. Sur l'ordonnée, densité optique exprimée en degrés de l'électrophotomètre de Meunier. (D'après Querido, Lwoff et Lataste, in M. Morel, 1943[3].)

D'autres tests ont été proposés, qui sont moins pratiques, en particulier *Shigella dysenteriae* (Dorfman, Koser, Horwitt, Berkman et Saunders[4]), *Shigella paradysenteriae* (Fraser, Topping et Sebrell[5]) et *Lactobacillus arabinosus* (Snell et Wright[6]). Ils ne présentent pas les avantages du test *Proteus:* milieu très simple, courbe d'étalonnage constante, ne devant pas être établie pour chaque expérience.

Adermine (vitamine B_6). *Streptobacterium plantarum*, étudié par Möller qui, le premier, montra l'importance de l'adermine (= pyridoxine) comme facteur de croissance microbien, pourrait être utilisé. Landy

[1] P. Fildes, Brit. J. Exp. Pathol. 29, *239* (1938).

[2] A. Lwoff et A. Querido, C. R. Soc. Biol., Paris *129*, 1039 (1938); *130*, 1569 (1939). A. Lwoff, Semaine des Hôpitaux, Paris *17*, 749 (1941).

[3] Melle M. Morel, L'acide nicotinique facteur de croissance pour «Proteus vulgaris». Monographies de l'Institut Pasteur, Paris, Masson (1943).

[4] A. Dorfman, S. A. Koser, M. Horwitt, S. Berkman and F. Saunders, Proc. Soc. exp. Biol. *43*, 434 (1940).

[5] H. F. Fraser, N. H. Topping and W. H. Sebrell, Publ. Health Rep. *53*, 1836 (1938).

[6] E. Snell and L. Wright, J. Biol. Chem. *139*, 675 (1940).

et Dicken[1] utilisent *Lactobacillus casei* pour le test dit des 6 vitamines, permettant de déterminer l'*adermine*, la lactoflavine, la biotine, l'acide pantothénique, l'acide nicotinique et l'acide folique. R. J. Williams et ses collaborateurs[2] proposent *Saccharomyces cerevisiae* (souche «Gebr. Mayer») en affirmant qu'il s'agit du meilleur test pour la vitamine B_6. Des travaux étendus ne semblent pas avoir été effectués avec ces tests.

On a récemment trouvé une série de champignons du genre *Ceratostomella* (Fries[3], Robbins et Ma[4]), en particulier *Ceratostomella ulmi* (agent de la thyllose de l'orme), qui requièrent l'adermine comme facteur essentiel. Fries suggère d'utiliser ces organismes comme tests pour la détermination de l'adermine. *C. ulmi* manifeste malheureusement des variations de son degré d'hétérotrophie (tout au moins les souches que nous avons utilisées) et fournit des courbes irrégulières. Il peut certainement être utilisé comme test semi-quantitatif, et avec beaucoup de précautions comme test quantitatif, à l'aide duquel nous avons déterminé l'adermine dans divers produits naturels. Nous avons pu montrer que les organes de rats en avitaminose B_6 contenaient moins de vitamine que les rats normaux. La figure 12 indique une courbe obtenue avec de l'adermine pure. *C. multiannulata*, d'après les expériences de Fries, donne de meilleurs résultats.

Il faut rappeler à cette occasion un test imprévu qui est proposé par Bonner et Dorland[5] (1943). *Neurospora sitophila* (champignon Ascomycète) ne requiert pas l'adermine. Après irradiation par les

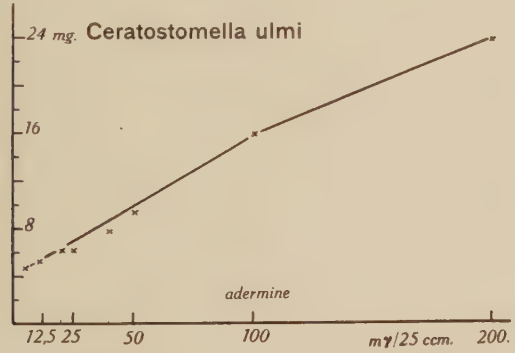


Fig. 12. Développement de *Ceratostomella ulmi* en présence de doses croissantes d'adermine (vitamine B_6). Les contrôles présentent déjà un faible développement, indice d'un début d'auxo-autotrophie. (Schopfer, inédit.)

rayons X, il naît un mutant qui a perdu le pouvoir de synthétiser cette vitamine. Il s'agit donc d'une hétérotrophie expérimentale dont le résultat est de créer une souche déficiente, susceptible de fonctionner comme test semi-quantitatif pour la détermination de l'adermine dans les produits naturels.

Acide pantothénique. Lactobacillus casei peut à nouveau être employé (test des 6 vitamines). L'organisme, utilisé selon les prescriptions de Strong, Feeney et

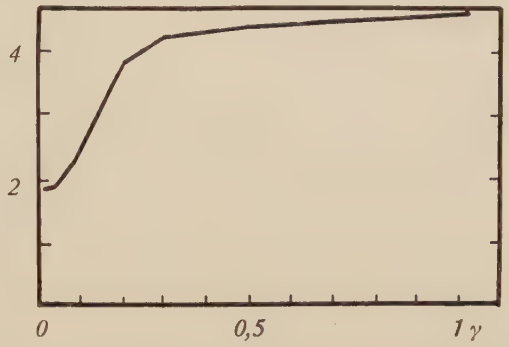


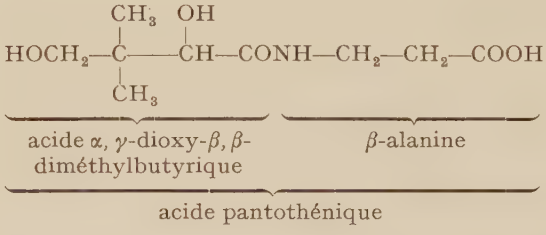
Fig. 13. Développement de *Lactobacillus casei* ε en présence de doses croissantes de pantothénate de calcium. Sur l'abcisse, doses de pantothénate de Ca en γ pour 10 ccm. Sur l'ordonnée, ccm NaOH n/10. (D'après Burlet[1].)

Earle[2], donne de bons résultats (fig. 13) et a permis à Burlet[1] de démontrer la transformation par le microorganisme du pantothénol (γ-oxypropylamide de l'acide 2,4-dioxy-3,3-diméthyl-butyrique) en acide pantothénique. L'élimination urinaire de cette vitamine après administration per os a pu être suivie par Burlet.

D'autres tests ont été proposés: *Streptococcus lactis*, *Bacillus brassicae* et *Propionibacterium pentosaceum* (R. J. Williams et collaborateurs[3], 1940). Pelczar et Porter[4] (1941) ont montré la grande sensibilité de *Proteus Morganii* à l'acide pantothénique. Cette bactérie réagit également à la présence de l'un des constituants de cette vitamine, l'acide α,γ-dioxy-β,β-diméthyl-butyrique.

β-alanine. Cet acide aminé est un constituant de l'acide pantothénique. Williams et Rohrman[5] (1936)

Tableau 9



[1] M. Landy and D. M. Dicken, J. of Lab. and Clin. Med. *27*, 1086 (1942).

[2] R. J. Williams, R. E. Eakin and J. R. McMahan, Univ. Texas Publ., n° 41037, 22 (1941).

[3] N. Fries, Naturwiss. *30*, 685 (1942). Symbolae botan. Upsalienses, VII:2 1—73 (1943).

[4] W. J. Robbins and R. Ma, Bull. Torrey bot. Club *69*, 184 (1942).

[5] J. Bonner and R. Dorlant, Arch. Biochemistry (U.S.A.) *2*, 451 (1943).

[1] E. Burlet, Z. f. Vitaminforschung *14*, 318 (1944).

[2] Strong, Feeney and Earle, Ind. and Engin. Chem. *13*, 566 (1941).

[3] H. K. Mitchell, H. H. Weinstock, E. E. Snell, S. R. Stanbery and R. J. Williams, J. Amer. chem. Soc. *62*, 1776, 1779, 1785, 1791 (1940).

[4] M. J. Pelczar and J. R. Porter, J. Biol. Chem. *139*, 111 (1941).

[5] R. J. Williams and E. Rohrman, J. Amer. Chem. Soc. *58*, 695 (1936).

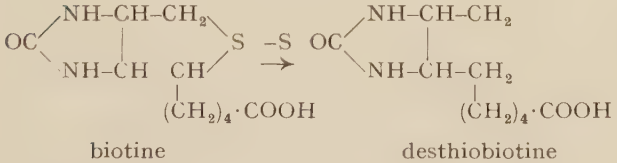
l'indiquent comme facteur de croissance pour la levure. On sait aujourd'hui qu'il fonctionne comme précurseur de l'acide pantothénique pour un organisme qui est capable de synthétiser l'autre moitié. C'est en particulier le cas pour *Corynebacterium diphtheriae*.

Nielsen et Hartelius[1] utilisent une souche de levure pour la détermination de cette vitamine. La précision de la méthode est de l'ordre de 25%. 0,13 γ de la substance peuvent encore être déterminés.

Biotine (vitamine H). Cette vitamine, constituant essentiel de l'ancien «bios» consacre définitivement l'importance du test microbiologique. Nous ne possédons actuellement aucun test chimique pour déceler cette vitamine caractérisée par le fait qu'elle agit sur les microorganismes qui la requièrent à des doses extrêmement faibles. Kögl et Tönnis[2], dans un travail classique au cours duquel ils isolent pour la première fois la biotine pure, se servent de la race *M* de *Saccharomyces cerevisiae* pour apprécier l'activité de ce facteur de croissance. L'unité *Saccharomyces* est la quantité de biotine requise, dans des conditions bien déterminées, pour produire un accroissement de +100% d'une culture. L'unité *Saccharomyces*, dans les conditions utilisées par Kögl et Tönnis équivaut à $^1/_{25\,000}\,\gamma$, soit 0,040 mγ.

Une méthode pratique a été mise au point par Snell, Eakin et Williams[3] (1940) avec la levure. Le milieu de base est réellement synthétique et contient toutes les vitamines requises par l'organisme, dont la constellation de facteurs de croissance est complexe, sauf la biotine (fig. 14). La méthode permet de déceler encore 0,2 mγ/100 ccm, avec une grande précision, et nous a permis de faire une étude détaillée du métabolisme de la biotine chez *Phycomyces* et d'autres microorganismes. La levure réagit également à la présence de la desthiobiotine (biotine désulfurée). Elle est donc capable de sulfurer la biotine, ce qui n'est pas le cas pour *Lactobacillus casei*. (Dittmer, Melville et du Vignaud[4]).

Tableau 10



(Dittmer, Melville et du Vignaud[4], Grüssner, Bourquin et Schnider[5])

Cette méthode a été un instrument important au cours de la synthèse de cette vitamine.

Nielsen et Hartelius[1] ont décrit une méthode utilisant la levure et permettant de déterminer 0,13 mγ de vitamine avec une exactitude approximative de 10%. Ces auteurs ont également proposé *B. radicicola* dont les besoins en biotine ont été établis par West et Wilson[2] (1939) et Nilsson, Bjälfve et Burström[3] (1939). Cet organisme est encore plus sensible que la levure et que *Candida Guillermondii*, mais la méthode n'est pas très précise.

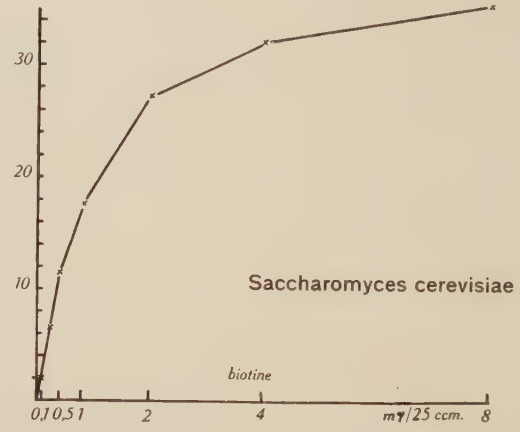


Fig. 14. Développement de *Saccharomyces cerevisiae* en fonction de doses croissantes de biotine (vitamine H). Sur l'ordonnée, absorption de lumière en %. (Schopfer, inédit.)

Acide p-aminobenzoïque. Cette vitamine, récemment mise en évidence, pourrait être dosée à l'aide d'une souche particulière de *Neurospora sitophila* rendue hétérotrophe pour cette vitamine par irradiation aux rayons X (Tatum et Beadle). Nous ignorons si cette méthode a été étudiée.

Méso-inositol. Ce facteur, auquel Woolley[4] attribue la qualité de vitamine antialopécique, fait également partie de la constellation requise par la levure et d'autres microorganismes. Elle agit généralement comme facteur complémentaire. Woolley[5] (1941) ainsi que Williams[6] proposent la levure comme organisme-test.

Acide folique. Ce facteur de croissance, encore insuffisamment connu, présent dans les feuilles, fut mis en évidence par Williams et ses collaborateurs. Il est, selon ces biologistes, facteur essentiel pour *Streptococcus lactis* R. (= *S. faecalis* R.). On attribue à ce

[1] N. Nielsen und V. Hartelius, C. R. Trav. Lab., Carlsberg *23*, 259 (1941).

[2] F. Kögl und B. Tönnis, Z. Physiol. Chem. *242*, 43 (1936).

[3] E. Snell, R. E. Eakin and R. R. Williams, J. Amer. Chem. Soc. *62*, 175 (1940).

[4] K. Dittmer, D. B. Melville and V. du Vignaud, Science *99*, 203 (1944).

[5] A. Grüssner, J. P. Bourquin und O. Schnider, Helv. chim. Acta *28*, 517 (1945).

[1] N. Nielsen und V. Hartelius, C. R. Trav. Lab., Carlsberg *23*, 387 (1942).

[2] P. M. West and P. W. Wilson, Enzymologia *8*, 152 (1939).

[3] R. Nilsson, G. Bjälfve und D. Burström, Naturwiss. *27*, 389 (1939).

[4] D. W. Woolley, J. Biol. Chem. *39*, 29 (1941).

[5] D. W. Woolley, J. Biol. Chem. *140*, 453 (1941).

[6] R. J. Williams, A. K. Stout, H. K. Mitchell and J. R. Mc Mahan, Univ. Texas Public., n° 4137, 27 (1941).

facteur, qui semble très répandu, la formule empirique $C_{15}H_{15}O_8H_5$. Il peut être déterminé quantitativement l'aide de l'organisme ci-dessus.

Le titre de cet article imposait une description succincte, un peu sèche peut-être, des principaux tests. Il ne s'agit que d'un choix comprenant les méthodes les plus utilisées et les plus sûres. Elle aura suffi pour donner au lecteur une idée de l'importance de l'instrument excellent que constitue le test microbiologique et des possibilités d'applications pour ainsi dire illimitées. Instrument délicat et précis, mais vivant, c'est-à-dire parfois capricieux, qu'il faut sans cesse contrôler et qui ne doit pas être traité comme un réactif chimique.

La discussion d'un problème général, de grande importance, et à l'étude duquel les tests microbiologiques contribuent d'une manière éminente, nous permettra de sortir du cadre limité des techniques.

Les facteurs de croissance vitaminiques du sol

Leur existence dans le sol

Depuis longtemps, on a fait l'observation que des extraits bruts de terre sont favorables au développement de certains microorganismes in vitro. On songe tout naturellement à un aliment carboné ou azoté apporté par l'extrait aqueux de sol. Cela n'est certes pas impossible, mais ne nous explique pas cette action parfois si favorable. Pringsheim[1] pose nettement la question (1935): Wuchsstoffe im Erdboden? La même année, Lwoff et Lederer[2] observent qu'un Flagellé, *Polytomella agilis* est favorisé dans son développement par des extraits de terre, dans des conditions culturales telles qu'il faut songer à une action de facteur de croissance, plutôt qu'à un effet de l'humus.

Mon ancien collaborateur W. F. Müller[3] fait en 1937 les observations suivantes avec *Mucor Ramannianus* dont on sait qu'il est auxo-hétérotrophe et requiert le thiazol de l'aneurine comme facteur de croissance. Il s'agit d'une Mucorinée typique du sol. Müller récolte de la terre dans le sol d'une forêt qui n'a certainement jamais reçu d'engrais. Ce sol est tamisé, les fragments de racine sont enlevés aussi complètement que possible. Un extrait aqueux est préparé par chauffage à 100° C, qui est ajouté à des milieux synthétiques pour *M. Ramannianus*. Avec 1,5 γ d'aneurine, on obtient un poids sec de culture de 200 mg environ. Avec l'extrait de 40 g de terre, les résultats suivants sont obtenus:

Tableau 11

Sol de 1 à 3 cm au-dessous d'une couche d'aiguilles de Conifères	28,5 mg (*poids sec de M. Ramannianus*)
de 6 à 8 cm	18,0 mg
de 12 à 15 cm	4,5 mg
contrôles	0

Le milieu de culture contient en doses optimales tout ce qui est nécessaire à la croissance du microorganisme. Il ne peut donc s'agir d'une action plastique ou énergétique ordinaire, mais bien d'une action de facteur de croissance vitaminique. Celui-ci peut être adsorbé par le noir animal et élué par un mélange alcool-HCl n/10. Le facteur ainsi obtenu est soluble dans l'eau, l'alcool mais pas dans le chloroforme (ce qui exclut le thiazol de l'aneurine). Il ne peut s'agir que de l'aneurine. L'effet observé avec le sol provenant de 1—3 cm de profondeur correspond environ à 0,05 γ de vitamine B_1.

Depuis cette époque, nous avons fait un grand nombre d'observations à l'aide de sols divers, d'engrais naturels, d'engrais naturels industriels. Nous y avons régulièrement retrouvé des doses variables, mais souvent appréciables d'aneurine, de biotine, d'adermine (vitamine B_6). Lorsqu'il s'agit du sol, c'est toujours la partie voisine de la surface qui est la plus riche. Nous retrouvons de l'aneurine et de la biotine dans l'eau d'un marécage.

Bonner et Greene[1] (1938), trouvent à l'aide du test *Phycomyces* des quantités appréciables d'aneurine dans plusieurs engrais naturels (0,08—0,13 mg/kg!).

Lilly et Leonian[2] (1939) trouvent dans le sol des doses d'aneurine suffisantes pour permettre le développement de *Phytophthora erythroseptica* (réclamant la molécule complète d'aneurine), de *Phycomyces blakesleeanus* (exigeant la pyrimidine et le thiazol), de *Pythiomorpha gonapodioides* (demandant la pyrimidine seule), de *Mucor Ramannianus* ainsi que de *Sordaria fimicola*, dont on soupçonne le besoin en biotine.

Récemment, Carpenter[3] trouve de la lactoflavine dans le sol, en quantité proportionnelle à la dose de matière organique présente et Lochhaed et Chase (1943) soupçonnent la présence dans le sol de facteurs essentiels autres que l'aneurine, la biotine, la lactoflavine, l'adermine, l'acide pantothénique, l'acide nicotinique et le méso-inositol.

Il nous paraît tout naturel que le sol contienne des facteurs de croissance actifs sur *B. radicicola* (Niel-

[1] E. G. Pringsheim, Naturwiss. *23*, 197 (1935).
[2] A. Lwoff et E. Lederer, C. R. Soc. Biol. Paris *119*, 971 (1935).
[3] W. F. Müller, Thèse Berne, Ber. Schweiz. bot. Ges. *51*, 165 1941).

[1] J. Bonner and J. Greene, Bot. Gaz. *100*, 226 (1938).
[2] V. G. Lilly and L. H. Leonian, Science *89*, 292 (1939).
[3] C. C. Carpenter, Science *98*, 109 (1943).

sen[1]). On sait que ce microorganisme qui, du sol, pénètre dans les racines de Papillonacées et y forme les nodosités bactériennes, exige en tous les cas la biotine pour sa croissance.

La présence de phyto- et zooplancton dans l'eau des lacs rend des plus plausibles l'observation de Hutchinson[2] (1943) qui retrouve de l'aneurine dans l'eau lacustre non filtrée (de 1,03 à 1,2 γ par litre) ainsi que des traces de biotine. La présence de ces facteurs de croissance dans les organismes planctoniques est toute naturelle.

Nos premières observations sont donc confirmées: *il y a bien des vitamines dans le sol.*

Origine des facteurs vitaminiques du sol

Lorsque nous parlons de vitamines du sol, il ne faut pas se faire d'illusions: l'effet auxogène observé ne repose pas uniquement sur les vitamines extracellulaires, diffusées ou libérées de microorganismes, mais aussi des facteurs extraits des organismes mélangés à la terre et qui ne peuvent être séparés de cette dernière[3]. *Azotobacter* sp. contient d'après Bonner et Greene (1938) 140 mg d'aneurine/kg et en général, les autres microorganismes étudiés, autotrophes pour l'aneurine en contiennent des quantités élevées. Il en est de même pour la biotine, l'adermine et probablement d'autres vitamines. Si l'on songe qu'in vitro, des champignons filamenteux tels que *Phycomyces, Rhizopus* divers, dont nous avons montré le pouvoir de synthèse pour la biotine, laissent diffuser 80—90% de leur production dans le milieu, on peut admettre qu'il en est de même dans le sol. Il faut cependant se rappeler que les conditions de culture y sont en général infiniment moins favorables qu'in vitro.

Le tableau 12 se rapportant au sol d'un champ ayant reçu du fumier (Rothamsted), indique par gramme de sol, le nombre de microorganismes présents:

Tableau 12

	Nombre	Poids approximatif en kg./Ha, couche sup. de 15 cm.
Amibes	150000 à 280000	76 à 134
Flagellés	350000 à 770000	56 à 112
Ciliés	100 à 1000	—
Bactéries	$1 \cdot 10^9$ à $5 \cdot 10^9$	1680 à 8400
Algues (sauf Cyanophycées)	> 100000	> 139

(d'après E. John Russel[4])

Feher[1], étudiant le sol naturel de diverses forêts, indique les chiffres extrêmes suivants:

Tableau 13

Champignons	Bactéries (totales)	Rapport: bactéries/champignons
280000	44800000	160
354000	4900000	13,9
20000	7700000	385
540000	31000000	57,9

(d'après Feher, in A. Rippel[2])

On peut se représenter que ces organismes, développés ou latents, représentent des sources importantes de facteurs de croissance vitaminiques. Il peut s'agir, soit d'une diffusion à partir des organismes vivants, soit d'une libération par désintégration de cadavres microbiens.

Il faut d'autre part envisager la plante supérieure comme productrice de facteurs vitaminiques. La croissance de *Mucor Ramannianus* est favorisée par des dialysats naturels de racine ou de semences de Conifères. Ceux-ci, comme Müller l'a montré, n'agissent pas d'une manière spécifique, mais uniquement par l'aneurine qui a diffusé des tissus *vivants* (Schopfer[3]). Nous avons montré en 1936 que des dialysats de pollen, d'organes floraux et de feuilles activent la croissance de *Phycomyces* en milieu synthétique[4]. Ils doivent obligatoirement contenir de l'aneurine, qui a diffusé des tissus vivants. Peut-on en inférer qu'il en est de même dans la nature? L'affirmation doit être faite avec prudence. Quelques expériences, faites à l'aide de cultures stériles, sur sable, nous ont montré qu'il y a effectivement, à partir de la racine vivante, une diffusion de facteurs de croissance vitaminiques.

Des expériences indirectes parlent également en faveur d'une diffusion. Stille[5] (1938) inocule une culture stérile de Moutarde avec *B. mesentericus* et des levures rouges. Après 5 jours il observe dans le voisinage immédiat des racines une accumulation des microorganismes inoculés (voir fig. 15) qui ne peut s'expliquer que par une action des racines. Malgré l'opinion d'Isakova[6] (1937), il ne semble pas qu'il s'agisse d'une association spécifique entre les racines

[1] N. Nielsen, C. R. Trav. Lab., Carlsberg *24*, 66 (1944).

[2] G. E. Hutchinson, Arch. Biochem. (U.S.A.) *2*, 143 (1943).

[3] Nous ne pouvons actuellement pas donner de plus amples détails à ce sujet.

[4] E. J. Russel, Boden und Pflanze, 2. Auflage, Steinkopf, Dresden und Leipzig (1936).

[1] D. Feher, Untersuchungen über die Mikrobiologie des Waldbodens, Springer, Berlin (1933).

[2] A. Rippel, Mikrobiologie des Bodens, Hdbch. der Bodenlehre, 1. Ergänzungsband, Springer, Berlin (1939).

[3] W. H. Schopfer, C. R. Soc. Physique Hist. nat., Genève, *49*, 155 (1932).

[4] W. H. Schopfer, Arch. f. Mikrobiol. *7*, 156 (1936).

[5] B. Stille, Arch. f. Mikrobiol. *9*, 477 (1938).

[6] A. A. Isakova, in Rippel, Mikrobiologie des Bodens (1939).

e la plante supérieure et des microorganismes introduits.

D'ailleurs, les statistiques de Thom et Humfeld[1] (1932), montrent que dans le voisinage des racines,

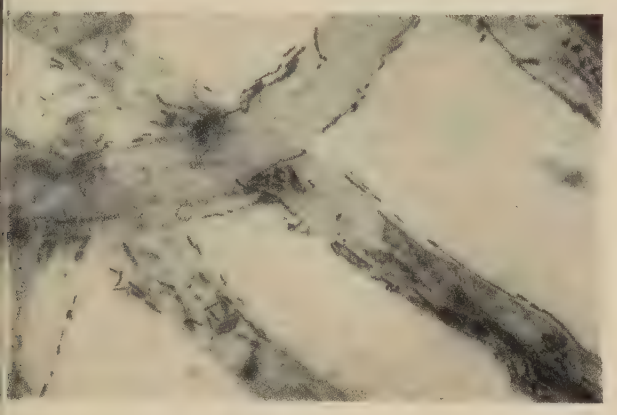


Fig. 15. Rhizosphère de Moutarde, 5 jours après une infection artificielle de la culture stérile avec *Bacillus mesentericus*. (D'après Stille, Arch. f. Mikrobiol., 1938.)

e nombre de microorganismes est nettement plus élevé (voir tableau 14). Il s'agit du maïs et le nombre des organismes est rapporté à 1 g de terre.

Tableau 14

	Champignons	Bactéries	pH
Sol	100000	5500000	4,8
Sol en contact avec les racines . . .	800000	26000000	5,2

Krassilnikov[2] affirme avoir trouvé *B. denitrificans* et *B. fluorescens* bien développés dans la rhizosphère du blé et du maïs.

Il existe par contre une autre source de facteurs vitaminiques pour le sol, indiscutable celle-là: ce sont les végétaux se décomposant à la surface du sol. Une couche de feuilles, laissées à la surface du sol, à l'action des intempéries, détermine un enrichissement en facteurs de croissance de la couche immédiatement en contact avec le matériel en décomposition. Ces facteurs de croissance sont libérés par la matière morte elle-même, par les microorganismes à qui elle sert de substrat, et qui, peut-être, réclament eux-mêmes des facteurs de croissance.

Ceci vaut également pour la matière animale et les excrétas animaux. Les fèces animales et humaines contiennent des quantités appréciables d'aneurine. L'excrétion urinaire de vitamine, chez un individu normalement nourri, au cours de 24 heures, est de l'ordre de 30—90 γ (Westenbrink et Goudsmit) et de 100 γ selon W. Karrer. Directement ou non, cette vitamine retourne partiellement au sol.

Absorption des facteurs par la plante

Une autre question, se rapportant de nouveau à un problème presqu'inexploré, se pose. La présence de facteurs de croissance vitaminiques dans le sol étant acceptée, peut-on admettre que les racines des plantes supérieures sont en état de les absorber? L'absorption par la racine de substances organiques me semble indiscutable quoiqu'elle soit encore contestée et très peu étudiée.

Si, à une culture stérile de plante supérieure sur milieu liquide, nous ajoutons de l'aneurine, celle-ci, en excès peut être retrouvée dans les feuilles à l'aide du test *Phycomyces*. Bonner et Greene ont démontré qu'il en était de même si l'on ajoutait de la vitamine B_1 au sol. Il faut que la molécule de vitamine, à vrai dire pas très complexe, ait pénétré par les poils radiculaires.

L'absorption par les racines des facteurs vitaminiques du sol, pour autant que ceux-ci soient libres et transportables par l'eau de circulation, est certainement possible.

D'autre part, il ne faut pas oublier les anciennes recherches de Bottomley, relatives aux «auximones», faites entre 1914 et 1918, à une époque où la question des vitamines n'était pas encore introduite en physiologie végétale. Des extraits de tourbe bactérisée agissent favorablement, non seulement sur les microorganismes fixateurs d'azote (*B. radicicola*, *Azotobacter chroococcum*, mais aussi sur les plantes supérieures. Il s'agissait à vrai dire de végétaux aquatiques tels que *Lemna minor*, *Azolla filiculoides*, *Salvinia natans*, *Limnobium stoloniferum*.

Action des vitamines ajoutées au sol

On ne peut envisager ce problème sans aborder la question très discutée de l'action des vitamines, particulièrement celle de l'aneurine, ajoutée à l'eau d'arrosage. Entreprise sur des bases scientifiques par Bonner et Greene[1] (1938), cette étude a fourni des résultats encourageants. Avec 0,01 mg d'aneurine par litre une accélération très nette du développement est observée

[1] C. Thom and H. Humfeld, J. Bact. *23*, 79 (1932). Soil Sc. *34*, 29 (1932).

[2] N. A. Krassilnikov, Microbiology *3*, 343 (1934) in Rippel, Microbiologie des Bodens (1939).

[1] J. Bonner and J. Greene, Bot. Gaz. *100*, 226 (1938).

avec *Bougainvillea glabra, Arbutus unedo, Eucalyptus ficifolia.* Avec *Ceratonia siliqua* en culture sur sable, la croissance est augmentée de +100%. Malheureusement ces résultats ont été transportés immédiatement dans le domaine de la pratique et les échecs ont été nombreux. Il est fort probable que seules certaines plantes réagissent à la vitamine ajoutée au sol. Il est très possible également que ce ne soit pas la plante supérieure qui soit directement influencée par la vitamine, mais bien la flore microbienne, contenant aussi des microorganismes hétérotrophes pour l'aneurine. Par là, indirectement, la croissance de la plante supérieure peut être avantagée. Une telle action doit dépendre également de la nature et de la composition du sol. A quoi sert une adjonction de vitamine au sol, si celui-ci en est déjà riche? Elle peut même être dangereuse du point de vue phytopathologique, si l'adjonction de vitamine B_1 favorise, directement ou non, le développement d'un parasite néfaste. Pryor[1] (1942) affirme avoir observé un tel cas avec le Cantaloux parasité par *Erysiphe cichoracearum.*

A notre avis, toute la question de l'action de l'aneurine ajoutée à l'eau d'arrosage est à reprendre sur de nouvelles bases.

Action des qualités du sol et des engrais sur le taux en vitamine des plantes

Nous avons jusqu'ici envisagé uniquement le taux en vitamine du sol et l'action possible de celles-ci sur la croissance des plantes. Le problème présente un autre aspect. De quelle manière la nature chimique du sol, particulièrement les engrais, agissent-ils sur le taux en vitamines des végétaux supérieurs? Scheunert, une autorité en la matière, déterminant les taux en vitamines à l'aide du test animal, a toujours affirmé que, dans une large mesure, les engrais n'agissaient pas d'une manière notable sur les taux en vitamines. Récemment, Burkholder et McVeigh[2], utilisant le test *Phycomyces*, démontrent qu'un engrais azoté élève le taux en aneurine, tandis que l'engrais phosphoré le diminue. Hurni[3], dans une étude très détaillée sur *Melandrium album* arrive aux mêmes conclusions (fig. 16).

Le problème que nous exposons ici en est à ses débuts. Ce sont surtout les incertitudes qui frappent.

En nous résumant, nous pouvons tout de même énumérer les faits acquis:

1° il y a des facteurs de croissance vitaminiques dans le sol;

2° ces facteurs sont produits par les microorganismes du sol, desquels ils diffusent, du matériel végétal et animal en décomposition. Ils sont apportés par les engrais naturels;

3° la plante supérieure est capable d'absorber certaines vitamines avec l'eau qu'elle retire du sol.

«Cycle» de facteurs de croissance

Ces faits étant admis et démontrés, il paraît évident que, par le canal des facteurs de croissance vitaminiques, des relations s'établissent entre les divers types

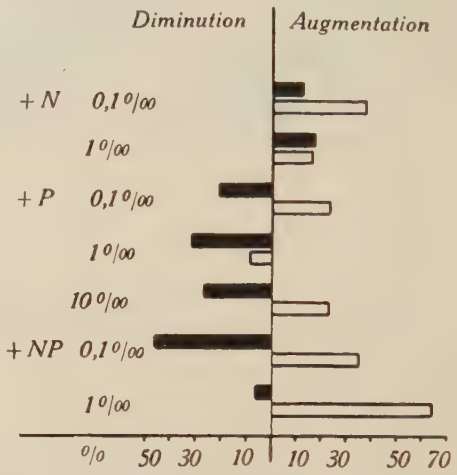


Fig. 16. Augmentation et diminution relative du taux en aneurine de *Melandrium album* en fonction de l'engrais azoté *(N)*, phosphoré *(P)* et azoté-phosphoré *(NP)*, par rapport aux contrôles. En noir: cultures sur terre ordinaire. En blanc: cultures sur sable. (D'après Hurni[1].)

physiologiques de microorganismes du sol. Certains d'entre eux sont auxo-autotrophes, d'autres auxo-hétérotrophes. Lochhead et Chase[2] (1943) relèvent que 19% des microorganismes isolés d'un sol déterminé exigent un facteur essentiel différent de l'aneurine, de la biotine, de l'adermine, de l'acide pantothénique, de l'acide nicotinique et du méso-inositol. *Le filtrat de cultures d'autres microorganismes, croissant sur un milieu synthétique simple, contient ce facteur essentiel pour les auxo-hétérotrophes.* On voit donc comment les relations et les dépendances peuvent s'établir, s'exprimant par des stimulations unilatérales et des métabioses.

Nous avons admis un vaste cycle, basé uniquement sur les besoins et les productions de facteurs vitaminiques. A vrai dire, la notion de cycle présuppose l'existence d'un élément chimique indestructible (C, N, S, Ca, etc.) dont nous suivons le passage au travers des divers métabolites synthétisés par une

[1] D. E. Pryor, Phytopathology *32*, 14 (1942).
[2] P. Burkholder and I. McVeigh, Amer. J. Bot. *27*, 853 (1940).
[3] H. Hurni, Thèse Berne, Z. f. Vitaminforschung *15*, 198 (1944).

[1] H. Hurni, Thèse Berne, Z. f. Vitaminforschung *15*, 198 (1944).
[2] A. G. Lochhead and F. E. Chase, Soil Sc. *55*, 185 (1943).

haîne d'organismes. C'est donc par extension que ious appliquons ici la notion de cycle. L'idée a été uggérée également par Boas et Kögl. Nous avons enté de la concrétiser de la manière qu'indique la igure 17. Les plantes vertes sont douées de tous les pouoirs de synthèse et fabriquent les vitamines qu'elles ivrent aux animaux qui sont, dans leur plus grande majorité, auxo-hétérotrophes. Chez l'animal comme hez la plante verte dont les pouvoirs de synthèse sont emporairement diminués ou supprimés, des symbiontes auxo-autotrophes fournissent les vitamines nécessaires au maintien et au développement. La décomposition des animaux et des plantes vivant sur le sol livrent à ce dernier des facteurs vitaminiques dont

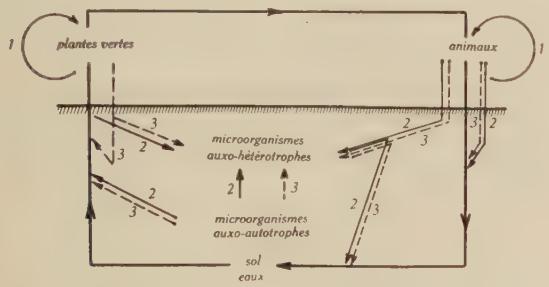


Fig. 17. Cycle illustrant les relations directes et indirectes entre les différents types physiologiques de microorganismes. 1. Présence de microorganismes symbiotiques. 2. Facteurs vitaminiques diffusant d'organismes vivants. 3. Facteurs produits et libérés par les organismes morts, en décomposition. (Modifié d'après Schopfer[1], Plants and Vitamins, 1943.)

profitent les microorganismes auxo-hétérotrophes. Ceux-ci, de même que leurs congénères auxo-autotrophes, restituent à nouveau au sol des facteurs vitaminiques dont, éventuellement, la plante supérieure peut profiter.

A vrai dire, ce «cycle» n'est pas fermé. Nous connaissons ses principaux stades dont la réalité est démontrée expérimentalement. Nous ignorons de quelle manière ces différents stades sont exactement réunis. Dans son ensemble, ce cycle, reposant sur quelques données précises, est surtout l'expression d'un vaste plan de recherches, qui doit être poursuivi dans tous ses détails: analyses systématiques des sols en facteurs vitaminiques, établissement des besoins en facteurs de croissance des microorganismes typiques du sol, démonstration de la perméabilité radiculaire pour les facteurs vitaminiques, nous semblent des tâches pressantes, d'un intérêt pratique et national indiscutable. Elles nous permettront de préciser un facteur nouveau dont le rôle dans la production végétale nous paraît évident.

Nous avons, dans le cadre limité de cet article, envisagé le problème des facteurs de croissance du sol pour lui-même. Il tombe sous le sens qu'il ne constitue qu'un élément d'un problème plus vaste, en fonction duquel il doit être étudié: celui de la production végétale en fonction du sol et de ses microorganismes.

Nous dirons simplement en concluant: «l'équilibre» régnant entre les végétaux terrestres et les microorganismes du sol est le produit de synergismes et d'antagonismes dont la base matérielle est représentée par des substances émises et diffusant. Les facteurs de croissance vitaminiques que l'on a négligés jusqu'à maintenant représentent une catégorie de ces substances.

Nous ne devons pas oublier que toutes nos expériences de laboratoire se font dans des conditions artificielles. Toutes les données acquises au laboratoire doivent finalement être transportées dans la nature, car la fin dernière de toute recherche est d'expliquer le comportement des êtres vivants dans la nature. C'est ainsi que nous arriverons à une sorte de vitaminologie écologique.

Summary

The qualities required by a microorganism to work as test object are studied, so as the utilized methods to measure development.

The different, watersoluble vitamins from the group B: thiamin, riboflavin, nicotinic acid, adermin (pyridoxin), pantothenic acid, β-alanin, biotin, p-aminobenzoic acid, mesoinositol, enable the creation of a useful test with a selected microorganism.

The problem of the vitaminic factors of the soil is one of those which can only be studied with help of microbiological tests. The presence of vitamins in the soil is proved. Their origin is discussed. Their action and that of vitamins voluntary added to the soil is studied. It is shown that the qualities of soil and manures have a marked influence on the thiamin rate of the studied plant.

A cycle is suggested to show how the action of growth factors enable to understand the natural relations existing between the auxo-heterotrophic and the auxo-autotrophic organisms. The growth factors of the soil participate to the biological balance ruling life in and on the soil. The necessity of an "ecological vitaminology" is being considered.

[1] W. H. Schopfer, Plants and Vitamins, New Series of Plant science Books, vol. XI, Waltham U.S.A., 300 pp. (1943).

Vorläufige Mitteilungen - Communications provisoires Comunicazioni provvisorie - Preliminary reports

Für die vorläufigen Mitteilungen ist ausschließlich der Autor verantwortlich. – Les auteurs sont seuls responsables des opinions exprimées dans ces communications. – Per i comunicati provvisori è responsabile solo l'autore. – The Editors do not hold themselves responsible for the opinions expressed by their correspondents.

Die Struktur der Cadmiumhydroxyhalogenide $CdCl_{0,67}(OH)_{1,33}$, $CdBr_{0,6}(OH)_{1,4}$, $CdJ_{0,5}(OH)_{1,5}$

Vor einiger Zeit wurde gemeinsam mit W. GERBER[1] gezeigt, daß beim Fällen von Cadmiumchloridlösung mit Natronlauge ein Hydroxychlorid ausfällt, dessen Zusammensetzung variieren kann und das im C-6-Typ kristallisiert, das also ein Gitter besitzt wie das Hydroxyd, bei dem aber ein Teil der Cadmiumionen statistisch durch Chlorionen ersetzt ist. Kürzlich haben MOELLER und RHYMER[2] die Fällungskurven einer Reihe von Cadmiumsalzen mit Natronlauge veröffentlicht. Wie an anderer Stelle gezeigt werden soll[3], läßt sich daraus berechnen, daß beim vorsichtigen Fällen der Cadmiumhalogenidlösungen mit Lauge Hydroxysalze mit der oben angegebenen konstanten Zusammensetzung ausfallen. Das Hydroxychlorid entspricht der erwähnten, von uns früher als Cadmiumhydroxychlorid III bezeichneten Verbindung (Röntgendiagramm Fig. 1a). Auch das erwähnte Hydroxybromid hat seinerzeit W. GERBER schon röntgenographisch identifiziert. Das Röntgendiagramm ist in der Figur 1b wiedergegeben. Es läßt sich in der angegebenen Weise hexagonal indizieren, die Indizes gehorchen der Rhomboederbedingung. Die Gitterdimensionen berechnen sich zu $a = 3{,}58$ Å, $c = 17{,}55$. Die Elementarzelle enthält 3 Formelgewichte $CdBr_{0,6}(OH)_{1,4}$. Dies läßt sich so deuten, daß ähnlich wie beim Hydroxychlorid die Kristalle aus Schichten von Hydroxyd bestehen, bei denen $^3/_{10}$ der Hydroxylionen statistisch durch Bromionen ersetzt sind, daß aber diese Schichten gegeneinander verschoben sind, wie beim Cadmiumbromid. Dieses Hydroxybromid kristallisiert also im C-19-Typ. Wie beim Chlorid, exi-

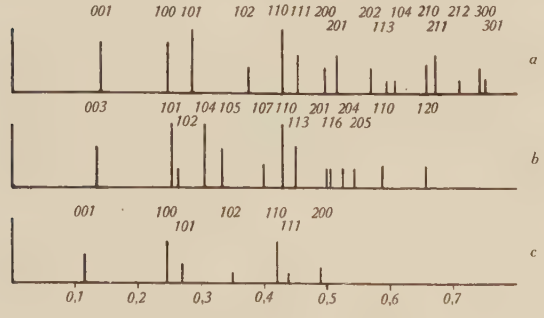


Fig. 1. Röntgendiagramme von a: $CdCl_{0,67}(OH)_{1,33}$, b: $CdBr_{0,6}(OH)_{1,4}$, c: $CdJ_{0,5}(OH)_{1,5}$

stieren nach W. GERBER noch eine Reihe weiterer Hydroxybromide, über die später berichtet werden soll.

Wir haben auch das Hydroxyjodid $CdJ_{0,5}(OH)_{1,5}$ bzw. CdJ_2, $3\,Cd(OH)_2$ durch unvollständiges Fällen einer Cadmiumjodidlösung mit Lauge hergestellt und röntgenographisch untersucht. Es gibt ein Röntgendiagramm mit intensiver Untergrundschwärzung und wenigen, hauptsächlich schwachen Linien, Reflexe höherer Ordnung fehlen (Fig. 1c). Das Gitter ist also stark fehlgeordnet. Es läßt sich hexagonal indizieren; die Elementarzelle hat die Dimensionen $a = 3{,}64$, $c = 6{,}6$, sie enthält demnach ein Formelgewicht $CdJ_{0,5}(OH)_{1,5}$. Die Struktur ist also identisch mit derjenigen des obenerwähnten Hydroxychlorids, d. h. entspricht dem C-6-Typ.

Es ist von Interesse, die Gitterdimensionen der beschriebenen Hydroxyhalogenide mit denjenigen des Hydroxyds und der Halogenide zu vergleichen. In der Tabelle 1 sind die gewünschten Daten zusammengestellt. Zum Vergleich ist der Schichtenabstand c', der gleich oder ein einfacher Bruchteil der Höhe der Elementarzelle ist, eingetragen.

Tabelle 1

Formel	Gittertyp	a	c'	c'/a	Vol. F.G.Å.	Vol. ber. Å	Δ %
$Cd(OH)_2$	C 6	3,49	4,69	1,34	49,5	–	–
$CdCl_{0,67}(OH)_{1,33}$	C 6	3,58	5,54	1,55	61,6	56,6	8,8
$CdCl_2$	C 19	3,85	5,82	1,51	72,2	–	–
$CdBr_{0,6}(OH)_{1,4}$	C 19	3,58	5,85	1,63	65,0	59,9	8,5
$CdBr_2$	C 19	3,95	6,23	1,58	84,2	–	–
$CdJ_{0,5}(OH)_{1,5}$	C 6	3,64	6,6	1,78	75,7	63,5	19,2
CdJ_2	C 27	4,24	6,84	1,61	106,5	–	–

Man erkennt, daß bei Substitution der Hydroxylionen durch Halogenionen sich der Abstand a der Cadmiumionen in den Schichten nur wenig ändert und weit unter dem Wert für die reinen Halogenide bleibt. Dagegen findet, und zwar zunehmend mit der Größe des Halogenions, eine beträchtliche Erhöhung des Schichtenabstandes auf annähernd den Wert des Halogenids statt.

Zur Untersuchung, wie sich der Raumbedarf bei der Verbindungsbildung von Halogenid und Hydroxyd ändert, sind in der zweitletzten Kolonne die Volumina eines Formelgewichtes $CdX_n(OH)_m$, unter Annahme der Additivität, berechnet. Wie aus Kolonne 6 und 8 zu sehen ist, findet beim Eintritt der Halogenionen ins Gitter eine beträchtliche Volumenausdehnung statt, die beim Chlorid und Bromid ungefähr gleich, beim Jodid aber beträchtlich größer ist. Dies mag der Grund für die starke Fehlordnung des Gitters dieser Verbindung sein. Ähnliche Gitteraufweitungen wurden auch bei den gleich gebauten Hydroxyhalogeniden des Nickels[1] und Magnesiums[2] beobachtet.

W. FEITKNECHT

Institut für anorganische, analytische u. physikalische Chemie der Universität Bern, den 8. September 1945.

[1] Z. Krist. (A) *97*, 168 (1937).
[2] J. phys. chem. *46*, 477 (1942).
[3] Erscheint demnächst in Helv. chim. Act.

[1] FEITKNECHT u. COLLET, Helv. chim. Acta *19*, 831 (1936).
[2] FEITKNECHT u. HELD, Helv. chim. Acta *27*, 1479 (1944).

Summary

The crystal structure of $CdCl_{0,67}(OH)_{1,33}$, $CdBr_{0,6}(OH)_{1,4}$ and $CdJ_{0,5}(OH)_{1,5}$ is determined, the first crystalizes in the C-19-, the latter in the C-6-type. The dimensions of the lattice of the named compounds and of $CdCl_{0,67}(OH)_{1,33}$ are tabulated together with those of $Cd(OH)_2$ and of the halogenides. It follows that when in $Cd(OH)_2$ OH-ions are substituted by halogen-ions, the distance a of the Cd-ions in the layers are changed very little, while the distance of the layers c' is increased according to the size of the halogen-ion.

Über An- und Abklingvorgänge des Ohres

(Zur Frage der Tonbildung)

Die meisten physiologischen und praktisch alle pathologisch-funktionellen Untersuchungen am Gehörorgan, ebenso wie die Hörprüfung, beziehen sich auf Dauertöne, während die Wahrnehmung von kürzesten Tönen bzw. die An- und Abklingvorgänge noch verhältnismäßig wenig Beachtung gefunden haben[1,2,3]. Wir stellten uns zur Aufgabe, diese Vorgänge beim Schwerhörigen näher zu untersuchen, wozu aber ein großer Teil der experimentellen und physiologischen Grundlagen geschaffen werden mußte.

Im Folgenden berichten wir vorläufig über einige Untersuchungen der Tonbildung, das heißt über die Schallwahrnehmung von kürzesten in der Größenordnung der An- und Abklingdauer des Ohres gegebenen Tonreizen.

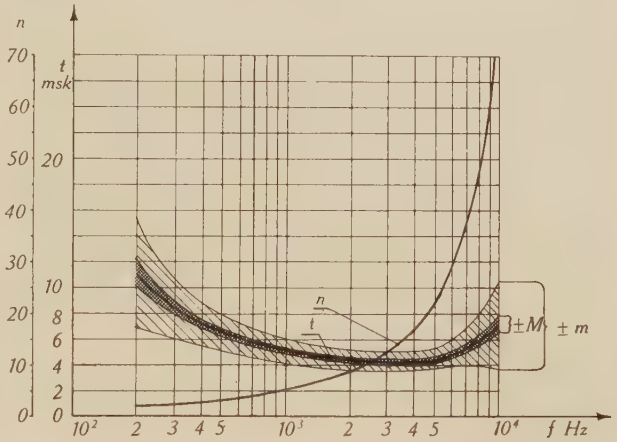
1. Mittels Kippschwingungen wurden aus einem reinen Dauerton kürzeste, rechteckige Tonimpulse, die hintereinander in Zeitabständen von 1 Sekunde folgten, ausgeschnitten. Dabei wurde der Ein- und Ausschaltknacks sorgfältig auskompensiert.

2. Diese Tonimpulse werden bei genügender Dauer als reiner Ton empfunden. Bei stetiger Verkürzung der Impulsdauer entartet der wahrgenommene Ton subjektiv zu einem «klingenden» Knacks unter ziemlich gleichbleibender Lautstärke. Weitere Verkürzung der Tonimpulse läßt sie als einen «trockenen» Knacks erscheinen, an welchem die Tonhöhe nicht mehr feststellbar ist. Aus diesem Verhalten des Ohres ist zu schließen, daß es sich gegenüber kurzen Schallreizen als ein praktisch aperiodisch gedämpftes Schwingungssystem verhält, daß es aber unter längerer Einwirkung eines Tones zu einem resonanzfähigen Gebilde wird.

3. Die an 16 Ohrgesunden gewonnenen Meßwerte sind durch das folgende Diagramm veranschaulicht, auf dem die Tonbildungszeit t in Millisekunden (msk) und Tonbildungsschwingungszahl n über den Tonfrequenzen f in Perioden pro Sekunde (Hz) als Abszissen aufgetragen sind. Unter der Tonbildungszeit verstehen wir die Tondauer, bei der der «klingende» Knacks in den «trockenen» Knacks übergeht. Die Tonbildungsschwingungszahl ist dann die entsprechende Zahl der Schwingungen. Außer den Mittelwertskurven MK sind die Grenzen der Unsicherheit ihrer Bestimmung M und die mittlere Streuung der Einzelbestimmungen m angegeben.

4. Aus dem Diagramm ist ersichtlich, daß in Übereinstimmung mit früheren Untersuchungen im niederen Frequenzbereich schon zwei Schwingungen zur Tonempfindung genügen und daß mit steigender Frequenz die Tonbildungsschwingungszahl rasch zunimmt. Die individuellen Schwankungen der Kurvenlage und -form sind verhältnismäßig gering.

5. Die Tonbildungsschwingungszahl ist von der Lautstärke weitgehend unabhängig.



6. Bei den bis jetzt untersuchten Schwerhörigen zeigte es sich, daß die Otosklerose (Versteifung der Steigbügelfußplatte) und die Radikaloperation des Mittelohres (teilweise Ausschaltung der Schalleitungskette) keine Änderung der Tonbildung verursachen. Dagegen konnte bei den verschiedenen Arten von Innenohr- bzw. Nervenschwerhörigkeiten ein zum Teil gegensätzliches Verhalten beobachtet werden. So ergab sich bei 3 Fällen von Presbyakusis im Frequenzbereich nahe der oberen Tongrenze eine Verkürzung der Tonbildungszeit, bei anderen Innenohrschwerhörigkeiten eine durchgehende Verlängerung.

E. Lüscher und J. Zwislocki

Aus dem elektro-akustischen Laboratorium der Universitätsklinik für Ohren-, Nasen- und Halskrankheiten, Basel, den 13. September 1945.

Summary

The "minimum period of tonal quality" of a pure tone of 200—10000 Hz was determined on 16 normal hearing persons by a new device for producing shortest tones. The individual variations are comparatively small. The "minimum period" is more or less independent of the tone intensity. The conductive apparatus of the ear responds to shortest tones aperiodically and behaves only under the influence of a longer tone as periodically vibrating system. Different forms of conductive deafness as otosclerosis or after radical mastoid operation had no influence on the "minimum period." In perceptive deafness the "minimum period" is either partially shorter (presbyacusis) or throughout longer than normal.

Über die antithyreotoxische Wirkung der Pantothensäure

Zwischen vielen Hormonen und Vitaminen bestehen zum Teil synergistische, zum Teil antagonistische oder, richtiger ausgedrückt, pseudoantagonistische Beziehungen.

[1] Bürk, Kotowski und Lichte, Der Aufbau des Tonhöhenbewußtseins. Elektr. Nachr.-Techn. *12*, S. 326 (1935).

[2] U. Steudel, Über die Empfindung und Messung der Lautstärke. Hochfr.-Techn. und Elektroakustik 41/42, S. 116 (1933).

[3] W. Türk, Über die physiologisch-akustischen Kennzeiten von Ausgleichsvorgängen. Akust. Zeitschr. *5*, S. 129 (1940).

So wird z. B. die Toxizität des Thyroxins durch die Vitamine Axerophtol, Aneurin, Lactoflavin u. a. abgeschwächt. Das Vitamin A fand und findet zum Teil auch jetzt therapeutische Anwendung bei der Behandlung der Basedowerkrankung.

Es gibt eine Anzahl anderer Vitamine, welche befähigt sind, die Giftigkeit geringer Dosen von Thyroxin herabzusetzen. Dagegen sind wohl keine oder nur ganz vereinzelte Vitamine bekannt, welche in der Lage sind, eine schwere experimentelle Hyperthyreose günstig zu beeinflussen. Zu diesen gehört die Pantothensäure, welche bei Ratten in täglichen peroralen Dosen von 50—100 mg und darüber selbst langdauernde Thyroxineinwirkungen wirksam zu bekämpfen vermag.

Unter Beigabe von Pantothensäure ertrugen die Tiere ohne schwerwiegende Schäden eine anderthalbmonatige tägliche Behandlung mit je 100 mg Thyreoglobulin. Die Muskulatur enthielt dabei durchschnittlich 517 mg% Kreatin (gegenüber normal etwa 550—560 und nach Schilddrüsenbehandlung etwa 420—430 mg%), die Atemfrequenz pro Minute schwankte zwischen 80—90 (gegenüber 110—130 bei den Kontrollen und etwa 70—80 bei den Normaltieren). Die Körpergewichtsabnahmen betrugen 10—15 g oder fehlten überhaupt. Die Angaben stützen sich auf Ergebnisse von neun Versuchsserien.

Im Gegensatz zu manchen anderen Vitaminen hat die Pantothensäure den Vorteil der Ungiftigkeit. Sie kann während langer Dauer in größeren Dosen ohne Schaden verabreicht werden.

Kombinationen der Pantothensäure mit den ihr verwandten Vertretern der B-Reihe, wie Pyridoxin, Inosit u. a. erweisen sich ebenfalls als wirksam. I. Abelin

Medizinisch-chemisches Institut und «Hallerianum» der Universität Bern, den 17. September 1945.

Summary

Administration of calcium pantothenate to white rats in daily doses of 50—100 mg improved the signs of experimental thyreotoxicosis and decreased the metabolic rate.

Zur entwicklungsphysiologischen Wirkungsanalyse von antimitotischen Stoffen

Es ist eine vielfach bestätigte Tatsache, daß Colchicin und bestimmte andere Stoffe die Mitose bei tierischen Zellen (Eiern[1], Gewebezellen in vivo[2] und in vitro[3]) blockieren. Solche Substanzen können als antimitotisch bezeichnet werden. Weniger geklärt ist die Frage, ob Zellen, die durch Antimitotica an der Teilung verhindert wurden, weiterleben oder bald zugrunde gehen. Für Gewebezellen liegt noch keine eindeutige Entscheidung vor. Dagegen läßt sich die Frage für das Tubifexei beantworten. Ungeteilte Tubifexeier werden kürzere Zeit (je nach Art des Stoffes 5—120 min) in Lösungen eines antimitotischen Stoffes gebadet und dann in Zuchtlösung weiter beobachtet. Nach geeigneter Kurzbehandlung bleiben die Eier tagelang am Leben, sind aber nicht mehr imstande, sich zu teilen. Dabei kann der Kernapparat völlig verschwinden oder atypisch werden, wie nach Schockbehandlung mit Colchicin[3], oder aber mehr oder weniger normal aussehen (nach Benzochinon-[1] oder nach Naphthochinonbehandlung[2]). Der Verlust der Teilungsfähigkeit muß nicht auf einer Schädigung des Kernapparates beruhen, wie die letzterwähnten Beispiele zeigen, und wie auch aus den Fällen hervorgeht, in denen die Teilung kernloser Zellen, sogenannte Zytasterkeime[3], beobachtet wurden. Jedenfalls sind solche teilungsunfähige Zellen für eine befristete Zeit lebensfähig.

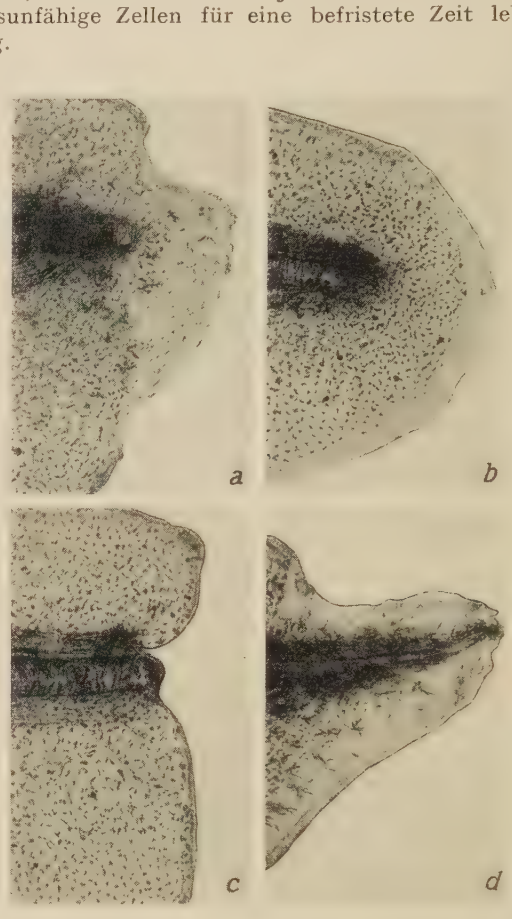


Abb. 1. Schwanzregeneration bei Xenopus nach Colchicin-Schockbehandlung. a) Typus I, 10 Tage nach der Behandlung; b) Typus II, 28 Tage nach der Behandlung; c) Typus III, 23 Tage nach der Behandlung; d) Kontrolltier, 6 Tage nach der Amputation. Vergr. 30 nal.

Die angeführten Beobachtungen an Tubifex veranlaßten uns, auch den regenerierenden Kaulquappenschwanz, in dem eine starke Zellvermehrung auftritt, mit Antimitotica zu behandeln. Dauerbehandlung, insbesondere mit Colchicin, ergab eine vollständige Unterdrückung der Regeneration (Lehmann und Hadorn, Bernhard). Auch die Versuche mit Kurzbehandlung an *Rana fusca* (Bernhard) und *Xenopus laevis* (Lüscher) führten zu einer mehr oder weniger weitgehenden Hemmung der Regeneration.

Auf die Schockbehandlung mit Colchicin reagierten amputierte Xenopuslarven, die nach den Methoden von Gasche[4] gezüchtet wurden, in verschiedener Weise. Wir unterscheiden 3 Reaktionstypen:

Typus I (schwächste Reaktion): Die Regeneration setzt 2—4 Tage später ein als bei den Kontrolltieren.

[1] B. R. Nebel, Biol. Bull. *73* (1937); H. W. Beams & T. C. Evans, Biol. Bull. *77* (1939); F. E. Lehmann, Rev. Suisse Zool. *50* (1943); H. Woker, Rev. Suisse Zool. *51* (1944).

[2] A. Dustin, Arch. exper. Zellforsch. *22* (1939).

[3] O. Bucher, Z. Zellforsch. *29* (1939) u. *30* (1940); H. Lettré, Naturwiss. *30* (1942); R. Meier u. M. Allgöwer, Exper. *1* (1945).

[1] F. E. Lehmann, Rev. Suisse Zool. *52* (1945).

[2] W. Huber, Rev. Suisse Zool. *52* (1945).

[3] G. Fankhauser, Rev. Suisse Zool. *36* (1929).

[4] P. Gasche, Rev. Suisse Zool. *50* (1943).

ie Regenerationsgeschwindigkeit ist im Durchschnitt rrlangsamt; sie kann aber bei einzelnen Tieren so groß in wie bei den schnellsten Kontrollen. Das Regenerat ächst kontinuierlich weiter, bis es die Länge des urprünglichen Amputats erreicht hat (vgl. Abb. 1a).

Typus II (mittlere Reaktion): Die Regeneration setzt benfalls erst 2–4 Tage nach derjenigen der Kontrollere ein. Sie beschränkt sich aber auf die Bildung eines lossensaumes. Chorda und Neuralrohr regenerieren icht. Nach 10–15 Tagen ist die Regeneration des lossensaumes abgeschlossen (vgl. Abb. 1b).

Typus III (stärkste Reaktion): Die Regeneration leibt völlig aus. Es erfolgt nur ein vollkommener Wunderschluß (vgl. Abb. 1c).

Für alle 3 Typen ist charakteristisch, daß sie sich in en ersten 3 Tagen kaum von den Kontrollen unterheiden. Sie bilden kleine, unregelmäßige Regenerationsblasteme, welche dann am 5. Tag fast vollständig erschwunden sind. Danach regenerieren die Tiere der ypen I und II in der oben beschriebenen Weise. Bei

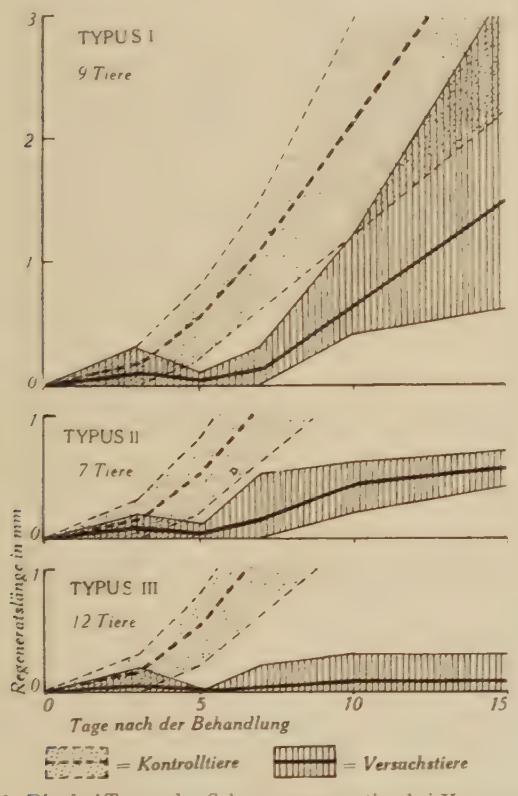


Abb. 2. Die drei Typen der Schwanzregeneration bei Xenopus nach Colchicin-Schockbehandlung. Die Kurven stellen jeweils Maximum, Durchschnittswert und Minimum des Regeneratswachstums dar. Schraffiert bzw. punktiert ist der wirklich gefundene Streuungsbereich.

den Tieren des Typus III dagegen setzt nach dem 5. Tag reine Regeneration mehr ein. Nur in vereinzelten Fällen wird wiederum ein unregelmäßiges Blastem angelegt, das edoch nach dem 15. Tag endgültig zurückgebildet wird.

Abbildung 2 zeigt das Versuchsergebnis von 35 in der gleichen Weise behandelten Tieren (Colchicin 1:2000 während 60 min). In den ersten 10 Tagen starben davon 7, von den übrigen 28 Versuchstieren gehören 9 dem Typus I, 7 dem Typus II und 12 dem Typus III an. Als Kontrollen wurden 48 Tiere verwendet.

Es fragt sich nun, ob die Hemmung der Regeneration auf einem irreversiblen Verlust des Teilungsvermögens der Zellen in der Wundzone beruht, wie wir zu Beginn unserer Untersuchungen angenommen hatten, oder ob die Kurzbehandlung nur die Ausgangssituation so verändert, daß das Anlaufen der Regeneration verhindert wird. Beide Möglichkeiten sind bei Amphibien experimentell nachgewiesen worden. Röntgenbestrahlung kann die Haut[1] (und ganze Körperregionen[2]) ihres Regenerationsvermögens für immer berauben, ohne daß die bestrahlten Gewebe absterben. Es kann also ein Verlust des Regenerationsvermögens, bedingt durch irreversible Zellveränderungen, herbeigeführt werden. Andererseits kann das Anlaufen der Regeneration auch dadurch verhindert werden, daß die frische Wunde durch daraufgepflanzte Epidermis[3] bedeckt wird. Dann unterbleibt die Bildung des Regenerates, ohne daß die Zellen der betreffenden Wundregion eine bleibende Veränderung erfahren haben. Neue Experimente, die sich zurzeit in Gang befinden, sollen nun entscheiden, welche entwicklungsphysiologische Situation bei der durch Colchicin bedingten Regenerationshemmung vorliegt.

F. E. Lehmann, W. Bernhard,
H. Hadorn und M. Lüscher

Zoologisches Institut der Universität Bern, den 18. September 1945.

Summary

The cleavage mitoses of eggs of the fresh-water oligochete Tubifex may be irreversibly blocked, if treated during a relatively short time by solutions of certain antimitotic substances (benzoquinone, naphthoquinone or colchicine). It is also possible to inhibit tail regeneration in tadpoles of Rana or Xenopus by a single colchicine treatment during only 30 to 60 minutes. It is discussed whether this is due to irreversible loss of regeneration capacity or simply to an inhibition of the first regeneration processes.

[1] W. Luther, Naturwiss. *27* (1939).
[2] E. G. Butler, Anat. Rec. *62* (1935); E. A. Scheremetjewa et V. V. Brunst, Bull. Biol. et Méd. expér. U.R.S.S. *6* (1938).
[3] E. Godlewski, Roux' Arch. *114* (1928).

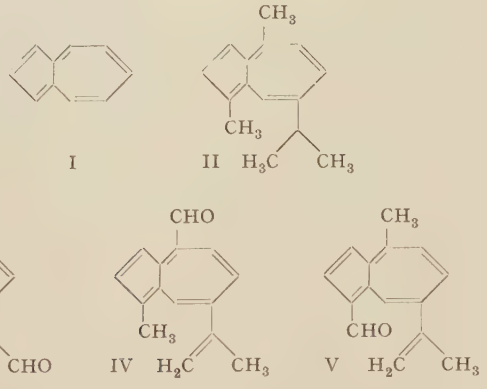
Über die Konstitution des Lactaroviolins

H. Willstaedt[1] hat aus dem echten Reizker (*Lactarius deliciosus* L.) einen violetten Farbstoff der Formel $C_{15}H_{14}O$ isoliert, welchen er *Lactaroviolin* nannte. Der erwähnte Pilz enthält daneben einen blauen Farbstoff $C_{15}H_{18}$[2], der zur Gruppe der Azulene gehört, auf Grund seiner Eigenschaften in naher Beziehung zu Guaj-azulen (II) und Cham-azulen stehen muß und demgemäß als *Lactar-azulen* bezeichnet wurde.

Es war naheliegend, anzunehmen, daß auch dem Lactaroviolin das Skelett des Azulens (I) zugrunde liegt[3]. Da Lactaroviolin im Vergleich mit den Azulenen der Sesquiterpenreihe ($C_{15}H_{18}$) eine Aldehydgruppe und einen Mindergehalt von zwei weiteren H-Atomen aufweist, so schien uns eine Konstitution gemäß den Formeln (III), (IV) bzw. (V) eine gewisse Wahrscheinlichkeit zu besitzen. Die Verteilung der Seitenketten am Azulenskelett ist dabei willkürlich in Analogie zum

[1] H. Willstaedt, Ber. deutsch. chem. Ges. *68*, 333 (1935).
[2] H. Willstaedt, ibid. *69*, 997 (1936).
[3] H. Willstaedt, Atti X. Congr. internat. Chim. III. 390 (1938).

Guaj-azulen[1] gewählt, da über die Konstitution von Cham-azulen und Lactar-azulen in dieser Beziehung Anhaltspunkte fehlen.



Tatsächlich ließ sich aus Lactaroviolin durch partielle Hydrierung im Gegensatz zu den Angaben von Willstaedt nach chromatographischer Reinigung eine blaue Farbstoff-Fraktion erhalten, deren Absorptionsspektrum im sichtbaren Gebiete weitgehend mit demjenigen der genannten Azulene übereinstimmt.

Wellenlängen der Absorptionsbanden in mμ (Petroläther)							
Hydr. von Lactaroviolin . . .	733f[3]	695m[4]	661f	630m	602f	573m	555s
Guajazulen[2] .	732f	699s[5]	661f	631s	603f	577s	556s
Chamazulen[2] .	735f	698s	664f	633s	605m	578s	557s

[3] f = stark [4] m = mittel [5] s = schwach

Pl. A. Plattner, E. Heilbronner

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich, den 20. September 1945.

Summary

Results of partial hydrogenation support the assumption that lactaroviolin belongs to the azulen group.

[1] Vgl. Pl. A. Plattner und G. Magyar, Helv. chim. Acta *24*, 191 (1941).

[2] Pl. A. Plattner, Helv. chim. Acta *24*, 283E (1941). Ähnliche Banden besitzt nach Willstaedt auch Lactar-azulen.

Dialursäurediabetes

In den letzten Jahren wurde die wichtige Entdeckung gemacht, daß einige Harnstoffderivate die Wirkung gewisser innersekretorischer Drüsen selektiv beeinflussen. Unter diesen Substanzen haben die schwefelhaltigen Abkömmlinge des Harnstoffes durch ihre Wirkung auf die Schilddrüse schon klinische Bedeutung erlangt. Vorläufig nur theoretisch interessant ist der von Dunn und Mitarbeitern festgestellte Einfluß von Alloxan auf die β-Zellen der Langerhansschen Inseln. Diese Zellen werden nekrotisch, und in der Folge entsteht ein *Diabetes mellitus*.

Wir haben uns mit der spezifischen Wirkungsweise des Alloxans beschäftigt und können vorläufig folgende Ergebnisse mitteilen.

Bei der Anwendung der handelsüblichen Alloxanpräparate tritt der Diabetes, je nach ihrer Herkunft, bei verschiedenen Dosen und zu verschiedenen Zeiten nach der Injektion auf, und die Tiere gehen nach wenigen Tagen zugrunde; die Autopsie zeigt makroskopisch einen stark geblähten Magen sowie Verfettung von Leber und Nieren. Durch zweimaliges Umkristallisieren von Alloxan «Roche» erhielten wir ein Präparat von solchem Reinheitsgrad, daß von Ratten, die auf unserem Zuchtfutter gehalten wurden, nach einmaliger Injektion von 15 mg pro 100 g Körpergewicht etwa 90% diabetisch wurden und alle am Leben blieben. Ungefähr 10 Minuten nach der Einspritzung trat eine starke Diarrhöe auf, 35—50 Minuten später Glykosurie, nach 3 Stunden Glykosurie und Polyurie, und 18 Stunden nach der Injektion stellten wir schon Urinmengen von 30—50 cm³ mit 2—3 g Zucker fest. Einen hypoglykämischen Schock haben wir bei dieser Diät nicht beobachtet. Dieses rasche Eintreten der Wirkung macht es unwahrscheinlich, daß das Alloxan die Inselzellen direkt beeinflußt. Nebennierenexstirpation bei gleichzeitiger Verabreichung von Cortin und *Desoxy-corticosteronazetat* setzt unter gleichen Bedingungen die Ausscheidung von Urin und Zucker um 50—80% herab. Ergotamin dagegen verstärkt den Diabetes. Bei reiner Kasein-Hefe-Nahrung nimmt der Alloxandiabetes sowohl in bezug auf die Urinmenge als auch auf die Zuckerausscheidung ab.

Anders verhält sich die Wirkung von hydriertem Alloxan, d. h. von Dialursäure. Einmalige Injektion von 20 mg pro 100 g Körpergewicht erzeugt noch keine Glykosurie; diese tritt erst auf nach einer drei- bis viermaligen Wiederholung dieser Dosis in verschiedenen Zeitabständen. Bei 50% der Tiere trat vor der Glykosurie eine Polyurie auf. Wie beim Alloxandiabetes, können auch hier Urinmengen bis 120 cm³ mit bis 9 g Zucker pro Tag und Ketonurie beobachtet werden. Sowohl Alloxan wie Dialursäure erhöhten den Nüchtern-Blutzuckerspiegel bis 450 mg%; Eiweiß wurde nie im Urin gefunden. Beim Dialursäurediabetes verschwindet unter dem Einfluß von reiner Kasein-Hefe-Diät die Zuckerausscheidung nach etwa 6 Stunden, die Polyurie dagegen bleibt bestehen und kann zu einem starken Kochsalzverlust führen. Der Heileffekt der Nebennierenexstirpation ist beim Dialursäurediabetes geringer.

Mit Alloxanthin und Barbitursäure konnten wir auch nach mehrmaliger Verabreichung keinen Effekt auf Urin- und Zuckerausscheidung feststellen.

L. Laszt

Physiologisches Institut der Universität Fribourg, den 20. September 1945.

Summary

Diabetes resulting from treating animals with dialuric acid differs from that obtained by treating with alloxan. In rats fed with a casein-yeast-diet, sugar-excretion and urine volume are decreased in alloxan-diabetes, whereas in dialuric acid diabetes sugar-excretion is stopped completely but polyuria persists.

tabile und stabilisierte Diazoniumverbindungen ls Reagenzien zur Bestimmung von Mono- und Polyoxybenzolderivaten

Phenole, z. B. β-Naphthol, werden seit langem zur Ti-ation von diazotierten Nitranilinen verwendet[1]. Der mgekehrte Weg, Phenole mittels Diazoniumverbin-ungen, z. B. mit diazotierter Sulfanilsäure, zu be-timmen, ist in der physiologischen Chemie ebenfalls chon beschritten worden[2].

Die kolorimetrische Bestimmung gerade der biolo-isch wichtigsten Phenole stößt aber auf Schwierig-eiten, einmal wegen der leichten Oxydierbarkeit der-elben, besonders in alkalischem Medium — weshalb ie Bestimmung womöglich in saurem Medium durch-ührbar sein sollte und ein Überschuß an Nitrit absolut ermieden werden müßte — andererseits wegen der bei orhandenem Aminüberschuß häufig auftretenden Ei-enfärbung der Diazoniumlösung, die sich im Leer-ersuch sehr störend bemerkbar machen kann.

Wir fanden nun, daß sich als Reagenzien zur Bestim-nung von Mono- und Polyoxybenzolderivaten die an ich relativ beständigen Diazotierungsprodukte des -Methoxy-1-amino-benzols, des 4-Nitro-1-amino-ben-ols und der 2-(bzw. 3-)Halogen-4-nitro-1-amino-benzole, ie noch weitere Substituenten enthalten können, esonders eignen und die genannten Schwierigkeiten zu mgehen erlauben.

Ein etwaiger Überschuß sowohl an Nitrit wie an Amin kann nach dem von P. Becker[3] beschriebenen Verfahren der Stabilisierung von Diazoniumverbindungen mittels Naphthalinsulfosäuren völlig unschädlich gemacht werden. Die so stabilisierten Diazoniumverbindungen der genannten Produkte sind in festem Zustande im Dunkeln fast unbegrenzt haltbar.

Als Reagenzien speziell auf Adrenalin und verwandte Phenole fanden wir die naphthalinsulfosauren Salze der 2-(bzw. 3-)Halogen-4-nitro-1-amino-benzole bisher am geeignetsten; in saurem Medium reagiert die an sich farblose, verdünnte Lösung der Diazosalze unter Farbstoffbildung empfindlich und dem «Beerschen Gesetze» gehorchend auf Adrenalin, in alkalischem Medium auf Tyrosin und verwandte Phenole. Wir haben Grund zu der Annahme, daß die Farbstoffbildung im ersteren Falle nicht auf der Bildung eines Azokörpers beruht, dessen eine Komponente Adrenalin ist, sondern auf einer durch Adrenalin bedingten oder beschleunigten Umwandlung oder Zersetzung des Diazoniumsalzes, im letzteren Falle dagegen auf Kupplungsreaktionen.

Die genannten Reagenzien erfüllen auch weitgehend die Voraussetzungen für eine getrennte Bestimmung biologisch wichtiger Phenole nebeneinander und wir sind mit der Ausarbeitung der Methode beschäftigt.

W. Schuler und P. Heinrich

Physiologisch-chemisches Institut der Universität Fribourg, den 24. September 1945.

[1] C. Schwalbe, Ber. deutsch. chem. Ges. *38*, 3072 (1905), vgl.: Z. f. Farben- u. Textilindustrie *4*, 433 (1905).
[2] Z. B.: H. Friend, J. of Biol. Chem. *57*, 497 (1923).
[3] P. Becker, D. R. P. 89998, Friedländer IV, 681.

Summary

Naphthalene-sulphonates of diazo compounds, which are especially suitable as reagents for the colorimetric estimation of biologically important phenols, are communicated.

Bücherbesprechungen - Compte rendu des publications Resoconti delle pubblicazioni - Reviews

Handbook of Industrial Radiography

By members of the Industrial Radiology Group of the nstitute of Physics (203 S.), edited by J. A. Crowther (Edward Arnold & Co., London 1945)

Das kleine Handbuch über industrielle Radiologie ist n Kursen entstanden, die während des Krieges in Eng-and gehalten worden sind und die dem Zwecke dienten, Personal für Radiographie auszubilden. Der mechani-ierte Krieg stellte hohe Anforderungen an Material-ualität. Metallprüfungen mit Röntgen- oder γ-Strahl-durchleuchtung spielten deshalb eine sehr ausgedehnte Rolle. Auch künftighin wird die Anwendung der Radio-graphie sicher noch zunehmen, da auch in apparativer Hinsicht Fortschritte erzielt und handlichere Apparatu-en entwickelt worden sind. Erwähnt seien die nur nannshohen 1,5-Millionen-Volt-Röntgenanlagen (S. 29), nit denen u. a. 20 cm dicke Stahlplatten durchleuchtet verden können. Das Handbuch ist neben seinem er-vähnten Hauptzweck nützlich für jeden, der mit Rönt-genapparaturen zu tun hat. Er findet eine prägnante Beschreibung der physikalischen Grundlagen, der Appa-aturen, der Meßmethoden, des photographischen Film-naterials und des Strahlenschutzes. Manche auf prakti-cher Erfahrung beruhende Winke sind eingestreut und len einzelnen Abschnitten gute Literaturverzeichnisse beigefügt. In einem besonderen Kapitel sind die zahlreichen, zum Teil noch wenig üblichen Anwendungsmöglichkeiten der Radiographie auf verschiedenen Gebieten angeführt.

P. Preiswerk

The physical Structure of Alloys

By C. E. Beynon, 126 S.
(Edward Arnold & Co., London 1945)

Dieses kleine Buch vermittelt einen elementaren und anschaulichen Einblick vom Aufbau der Kristalle und behandelt in empirisch-experimenteller Art die Verhältnisse bei Mischkristallen. Es wird allen jenen gute Dienste leisten können, die sich mit den Problemen der Struktur von Kristallgittern zu beschäftigen beginnen.

O. Huber

The Permeability of Natural Membranes

(Die Permeabilität natürlicher Membranen)

By Hugh Davson and J. F. Danielli, 361 Seiten
(Cambridge, University Press 1943)

Seit den Tagungen der Faraday Society 1937 und derjenigen in Cold Spring Harbour (USA.) 1940 sind die Probleme, welche mit der Permeabilität zusammenhängen, nicht mehr umfassend beschrieben worden. Wie

die Autoren im Vorwort ausführen, war es ihre Absicht, die Permeabilität nicht allein vom Standpunkte des Zellphysiologen aus darzustellen, sondern auch die daraus sich ergebenden Weiterungen zu erörtern; dadurch wird dem Mediziner, Biochemiker, Zoologen und Botaniker Gelegenheit geboten, manche ihm bekannten Probleme in neuem Zusammenhang zu sehen. Dabei ist erfreulich, festzustellen, mit welcher Offenheit auf die besonderen Schwierigkeiten eingegangen wird, welche sich dieser Forschungsrichtung entgegenstellen. Solche werden sichtbar etwa bei der Behandlung von jenen Stoffen, gegenüber welchen die Zellmembran sich aktiv verhält. Als Folge davon beobachtet man bei diesen Substanzen eine Speicherung oder Sekretion durch die Zellen, ungeachtet eines entgegengesetzten Konzentrationsgradienten. Die Mechanik dieser biologisch überaus wichtigen Vorgänge ist noch unabgeklärt.

Die neuen methodischen Möglichkeiten, wie sie durch die Verwendung radioaktiver Isotopen entstanden sind, werden nur erwähnt, so daß anzunehmen ist, daß die neuen Arbeiten von Hevesy und Mitarbeitern in England kriegshalber nicht bekannt waren. Entsprechend ihrer leichten Zugänglichkeit und Meßbarkeit stehen die Erythrozyten als Meßobjekt durchaus an erster Stelle; man ist deshalb den Autoren dankbar, daß sie daneben eingehend die Arbeiten besprechen an Pflanzenzellen, Bakterien, den Zellen des Magen-Darm-Traktus und von Chitinmembranen. Obwohl diese letzteren Messungen noch kaum quantitative Aussagen bringen, müssen sie als ein Zeichen rastloser und mühevoller Kleinarbeit bewertet werden. Solche Permeabilitätsstudien an oft schwer zugänglichen Objekten verhindern eine gewisse Einseitigkeit dieser Forschungen und erweisen erst recht die Wichtigkeit der noch offenen Probleme. So ergeben sich für den Kliniker bei der Besprechung der Filtrationsarbeit der Niere neue Anhaltspunkte über die Faktoren, welche die Durchlässigkeit von Proteinen bestimmen. Hierzu hat Bayliss an Versuchen mit Katzen und Kaninchen gezeigt, daß nur Proteine ausgeschieden werden mit einem Molekulargewicht, das kleiner ist als jenes von Hämoglobin (68000), daß aber auch Hämoglobin ausgeschieden wird, wenn der Plasmaproteingehalt entsprechend erhöht ist. Andere Arbeiten ergeben eine größere Kapillarpermeabilität als Folge einer erhöhten Konzentration von höheren Polypeptiden. Diese Beobachtungen werden ausgelegt als Verdrängungserscheinungen an der Membran, sie beweisen, daß die Durchlässigkeit der Nierenmembran nicht allein abhängig ist von der Größe ihrer Poren oder derjenigen der Proteinmoleküle und bringen dergestalt einen neuen Beitrag zur Pathogenese der Albuminurie. Kapitel über den Einfluß von Narkotika auf die Permeabilität, über Membranstruktur, Probleme der Diffusionskinetik und der Theorie über die Penetration dünner Membranen, beschließen das lesenswerte, überaus anregend geschriebene Buch.

Ch. Wunderly

Informationen - Informations - Informazioni - Notes

Experientia vor (100) Jahren

Botanik

1. In seinen «*Vermischten Schriften botanischen Inhalts*» (Tübingen 1845), die eine Reihe älterer und neuerer Aufsätze enthalten, gibt der Tübinger Botaniker Hugo von Mohl (1805—1872) zahlreiche Untersuchungen bekannt, die namentlich die *Lehre von den Gewebsformen* (Gefäßbündel, Spaltöffnungen, Cuticula u. a.) fördern und den Ausgangspunkt der späteren entwicklungsgeschichtlichen Studien bilden.

2. Die französischen Botaniker Joseph Decaisne (1809—1882), der ursprünglich Maler und seit 1848 Professor am Jardin des Plantes war, und Gustave Thuret (1817—1875) machen bei den *Fucusarten* auf bestimmte *Gebilde* aufmerksam, die *zur geschlechtlichen Fortpflanzung* dienen und leiten damit die Erforschung des eigentlichen Befruchtungsvorganges ein (Thuret 1854, Pringsheim 1855).

3. Charles François Brisseau Mirbel (1776—1854), Professor am Musée d'Histoire naturelle, und Gottlieb Wilhelm Bischoff (1797—1854) tragen durch ihre *Studien über die Lebermoosantheridien* wesentlich zur Klärung der Sexualität der niederen Pflanzen bei.

Biochemie

1. Das von William Bowman (1816—1892) und Robert Bentley Todd (1809—1860) herausgegebene *Handbuch* «*The physiological anatomy and physiology of man*» bietet eine für die neuere Forschung grundlegende Darstellung, innerhalb der auch die eigenen *Entdeckungen* Bowmans (Querzerfall der Muskelfasern bei Behandlung mit verdünnter Säure, 1840; Struktur und Funktion der Nierenglomeruli, 1842, u. a.) eingehend berücksichtigt werden.

2. Die kurze Monographie «*Physiologie des Athmens mit besonderer Rücksicht auf die Ausscheidung der Kohlensäure*» (Karlsruhe 1845) des damaligen Militärarztes und späteren Tübinger Physiologen Karl Vierordt (1818—1884) bedeutet dadurch, daß sie die Messung der Atmungsgröße zur Bestimmung des Gaswechsels heranzieht, einen der Marksteine in der Geschichte der Atmungsphysiologie.

3. Die beiden Pariser Forscher Apollinaire Bouchardat (1806—1886) und C. M. St. Sandras (1802—1856) *entdecken die diastatische Wirkung des Pankreassaftes*, durch den die Stärke innert kurzer Zeit in Diastase umgewandelt wird. Bald darauf (1846) sollte von Claude Bernard auch die Fettverdauung des Pankreas festgestellt werden.

4. Zu den französischen Ärzten, die in jahrelangen Studien die Verdauungssäfte untersuchten, gehört auch der Apotheker und Pharmakolog Louis Mialhe (1807 bis 1886), dem die *Darstellung der Diastase aus dem Speichel* gelingt. Schon 1831 hatte E. F. Leuchs beobachtet, daß die Stärke durch Speichel fast augenblicklich in Zucker umgewandelt wird.

5. Im Laboratorium von Friedrich Wöhler in Göttingen bearbeitet der spätere Dorpater (physiologische) Chemiker Karl Schmidt (1822—1894) die chemische Zusammensetzung der Salpen (Tunikaten). In seiner Arbeit «*Zur Charakteristik der wirbellosen Tiere*» berichtet der ausgezeichnete Analytiker, daß das *Stützgerüst dieser* verhältnismäßig hochstehenden *Tierklasse aus Zellulose* besteht. Die aufsehenerregende Entdeckung wird bald darauf von Löwig und Koelliker bestätigt.

Pathologie

1. Nach den Angaben Ludwig Darmstaedters *beobachtet* der englische Gärtner Tucker erstmals *den durch* den schimmelartigen Pilz *Oidium Tuckeri Berk. verursachten echten Meltau*, der neben der Reblaus zu den größten Schädlingen des Weinbaues gehört.

2. Am Bezirkskrankenhaus Wieden in Wien werden durch den «Primar-Wundarzt» Friedrich Wilhelm Dorinser (1817—1895) die ersten Fälle von «*Necrose der Kieferknochen, in Folge der Einwirkung von Phosphordämpfen*» festgestellt (Mediz. Jahrbücher des österr. Staates 51, Sp. 257—279). Es handelt sich um mehrere Arbeiterinnen aus benachbarten *Zündholzfabriken*, deren Berufskrankung genau beschrieben und auf die stark mit Phosphordämpfen geschwängerte Atmosphäre zurückgeführt wird. Gleichzeitig werden die ersten fabrikpolizeilichen Maßnahmen gegen diese als «Allgemeinleiden» aufgefaßte Krankheit ergriffen.

3. Rudolf Virchow (1821—1902) und John Hughes Bennett (1812—1875), Prof. der Medizin in Edinburg, *beschreiben unabhängig voneinander das neue Krankheitsbild der Leukämie*. Während es sich im Berliner Fall (siehe Forieps Notizen 36, Nr. 780, Sp. 153—156) um eine leukämische Myelose handelt, muß der Mitteilung Bennetts (Edinb. Med. and Surg. Journ. 64, p. 413ff.) entnommen werden, daß dort hauptsächlich die Lymphdrüsen vom Krankheitsprozeß ergriffen waren (leukämische Lymphadenose).

Pharmakologie

1. Mit einer Spritze eigener Konstruktion, die gewisse Ähnlichkeiten mit dem heute verwendeten Franckeschen Schnepper aufweist, unternimmt der irische Chirurg Francis Rynd (1803—1861) die *erste Injektion in die tieferen Schichten der Haut*, in der Absicht, ein Narkotikum (Morphinazetat) gegen Gesichtsneuralgie lokal zu verabreichen. Da damit jedoch keine resorptive Wirkung bezweckt war, kann man diesen Eingriff nur mit Einschränkung als subkutane Injektion bezeichnen.

2. Eugène Homolle (um 1808—1883), praktischer Arzt in Paris, und der Apotheker Theodor Quevenne (1805—1855) führen im Anschluß an die Vorarbeiten von Leroyer (Genf), Trommsdorff (Erfurt), Rein und Haase (Stockholm) die *erste Darstellung des Digitalins aus den Blättern des roten Fingerhutes* aus. Wie die beiden Forscher in ihrer preisgekrönten Abhandlung (Journ. de pharm. et de chimie 7, p. 57) berichten, besteht das Neuartige ihres Verfahrens namentlich in einer Ausfällung des «aktiven Prinzips» mit Tannin. In Tierversuchen, an sich selber und an einigen Kranken wird die Wirkung der erhaltenen Substanz geprüft, die sich hinsichtlich der Diurese und der Beeinflussung der Herztätigkeit als konstant erwiesen haben soll. Weitere Einzelheiten wurden von Homolle später bekanntgegeben.

H. Buess

Congrès

Sous la présidence de M. le Professeur Dr S. Bays l'assemblée annuelle de la Société helvétique des Sciences naturelles s'est tenue à Fribourg les 1er, 2 et 3 septembre 1945. Le vif désir d'une collaboration scientifique internationale a trouvé son expression dans le fait que de nombreux savants français, belges et hollandais ont donné suite à l'invitation de la S.H.S.N.

La série des communiqués scientifiques s'est terminée par trois remarquables conférences de premier plan, dont les deux premières en langue allemande et la dernière en français. Les résumés qui suivent nous ont été aimablement mis à disposition par leurs auteurs.

1. *L'ontogénèse de l'homme: un problème du transformisme*

Par M. le Professeur A. Portmann, Université de Bâle

Nous ne considérons pas les facteurs et les étapes qui ont conduit d'une ontogénèse ancestrale à celle de l'homme. Nous cherchons au contraire à établir préalablement les degrés de différentiation qui séparent les grands groupes des vertébrés. Ainsi nous obtiendrons une notion plus précise des étapes qui devraient être expliquées par une théorie de l'évolution. Nous nous servons du mode de cérébralisation comme moyen précis pour déterminer les degrés de structure. L'étude de l'ontogénèse montre une liaison très étroite entre le mode de l'ontogénèse et l'hiérarchie des formes adultes. Le développement du germe des différents groupes ne se distingue pas seulement par des degrés, mais par une transformation totale de l'ontogénèse dans toute son étendue à partir des premiers stades jusque tard dans la période postembryonnaire. Le degré de complication d'une ontogénèse est lui-même une des expressions du degré de différentiation du groupe. Les détails concernant l'ontogénèse humaine seront publiés dans cette revue.

2. *Récents résultats obtenus dans le domaine des stéroïdes*

Par M. le Professeur L. Ruzicka, Ecole polytechnique, Zurich

Comme le texte de cette conférence sera publié dans cette revue, nous n'indiquons ci-dessous que les titres de ses paragraphes.

A. Système et bref aperçu historique sur la découverte des stéroïdes.
B. Possibilité d'obtenir des stéroïdes de sources naturelles. Synthèse partielle des stéroïdes facilement accessibles. Synthèse totale des stéroïdes.
C. Des rapports entre la constitution chimique et l'effet physiologique des stéroïdes (en particulier des hormones-stéroïdes).
D. Connaissance systématique des effets hormonaux et d'autres effets physiologiques des stéroïdes.
E. De la signification des notions «femelles» et «mâles» dans les hormones sexuelles (existence, effet, emploi).
F. Du lieu et du mécanisme de la formation des stéroïdes dans l'organisme.
G. De la diversité des effets physiologiques dans les *dérivés du pregnane*.
H. De l'isolation de nouveaux stéroïdes testiculaires. Aperçu sur les futures possibilités de développement dans le domaine de la chimie des stéroïdes.

3. *L'hypothèse de l'atome primitif*

Par M. le Professeur G. Lemaître, Université de Louvain

D'après cette hypothèse, il s'agit d'expliquer le monde actuel, dans toute sa complexité, comme résultant de la désintégration superradioactive d'un atome unique, de masse égale à la masse totale de l'univers, et qui aurait rempli uniformément l'espace fermé de la géométrie de

Riemann, à un moment où le rayon variable de cet espace était, astronomiquement parlant, très petit.

Comme il n'y avait pas de place pour des électrons superficiels, l'atome primitif doit être conçu comme un isotope du neutron. Il se brise en atomes plus petits qui se brisent à leur tour, pendant que le rayon de l'espace augmente. Les fragments sont animés d'énormes vitesses relatives; mais, par suite de l'expansion, ces vitesses se réduisent progressivement, en raison inverse de la valeur du rayon de l'espace et la matière peut s'organiser en nuées gazeuses.

Lorsque le rayon de l'univers atteint la valeur d'équilibre entre l'attraction newtonienne et la répulsion cosmique, il résulte de l'instabilité de cet équilibre que, dans certaines régions, les nuées retomberont vers un centre accidentel, en donnant lieu à des nébuleuses elliptiques ou spirales. Ces régions se sépareront généralement les unes des autres, suivant le mécanisme de l'expansion de l'univers, tandis que, parfois, elles s'attarderont dans l'équilibre, en donnant lieu aux amas de nébuleuses.

Cette interprétation des amas de nébuleuses permet d'en calculer la densité à partir du rapport r/v de l'expansion, en bon accord avec l'observation.

Les étoiles se formeront, dans les nébuleuses en formation, par suite de la rencontre des nuées gazeuses dans leur mouvement radial de va-et-vient.

Une confirmation décisive de la théorie pourrait être fournie par la répartition des densités dans les nébuleuses elliptiques, densité qui est observée et qui pourrait être calculée dans le cadre de la théorie. Les calculs sont longs et difficiles et ils ne sont pas achevés.

La théorie rend compte de l'uniformité de la composition de la matière et de l'intensité totale des rayons cosmiques.

Förderung der wissenschaftlichen Forschung aus Arbeitsbeschaffungskrediten

Am 3. Februar 1944 erließ das für die Arbeitsbeschaffung zuständige Eidg. Militärdepartement ein Reglement über die Förderung der wissenschaftlichen Forschung durch Arbeitsbeschaffungskredite des Bundes.

Dieses Reglement hat eine längere Vorgeschichte. Nachdem die Vorbereitung von Maßnahmen zur Verhinderung drohender Arbeitslosigkeit als Aufgabe des Bundes erklärt und ein besonderer Delegierter für Arbeitsbeschaffung ernannt worden war, wurde von diesem die Auffassung vertreten, die Förderung der wissenschaftlichen Forschung bilde eine der Voraussetzungen zur Verhinderung von Arbeitslosigkeit. Die Forschung hat allerdings in den letzten Jahren einen starken Auftrieb erfahren. Dieser beschränkte sich aber in der Hauptsache auf den Ausbau der Zweckforschung in der privaten Wirtschaft. Die Grundlagenforschung der Hochschulen dagegen, die die Basis der Zweckforschung bildet, konnte nicht im gleichen Umfang ausgebaut werden. So entstand zwischen Grundlagen- und Zweckforschung eine Diskrepanz, die durch den Umstand verschärft wurde, daß infolge des großen Bedarfs der privaten Wirtschaft an wissenschaftlichen Mitarbeitern den Hochschulen der erforderliche Nachwuchs zu fehlen begann.

Nun kann es bei der bestehenden Struktur unseres Staatswesens nicht Aufgabe des Bundes sein, die Wissenschaft in ihrer Gesamtheit zu unterstützen. Die Hochschulen sind, abgesehen von der Eidgenössischen Technischen Hochschule, Institute der Kantone, die für ihren Unterhalt die nötigen Mittel aufzubringen haben. Eine Unterstützung durch den Bund kann also nur in Frage kommen, wenn es sich um Probleme handelt, deren Lösung in den Aufgabenkreis des Bundes fällt. Dies trifft teilweise für die Arbeitsbeschaffung zu, wenngleich die Verhinderung drohender und die Bekämpfung bereits eingetretener Arbeitslosigkeit in der Hauptsache Aufgabe der privaten Wirtschaft, der Gemeinden und der Kantone bleiben muß. Immerhin hat der Bund die Planung und Koordination der Arbeitsbeschaffungsmaßnahmen übernommen und damit auch die Verpflichtung, sich überall dort einzuschalten, wo die Möglichkeiten der anderen Mitinteressenten versagen.

Auf diese Lage nimmt das Reglement des Eidg. Militärdepartements Rücksicht. Es sieht Bundeshilfe für zusätzliche Forschungen von Hochschulen und vom Bund anerkannte wissenschaftliche Organisationen vor, die über das ordentliche Forschungsprogramm hinausgehen und ohne Bundeshilfe nicht durchführbar sind. Diese Forschungen sollen einerseits der Arbeitsbeschaffung, anderseits der Ausbildung eines schöpferisch denkenden Nachwuchses dienen. Beiträge an Forschungen werden in der Regel für höchstens fünf Jahre gewährt und ihre Höhe richtet sich nach der Bedeutung und dem Umfang der Forschungsarbeiten.

Als Forschungen im Dienste der Arbeitsbeschaffung werden solche angesehen, die, wenn sie zu einem Erfolg führen, unserer Wirtschaft neue Arbeitsmöglichkeiten bieten. Dagegen sind Forschungen, die dieser Anforderung nicht entsprechen, auch dann nicht subventionsberechtigt, wenn beispielsweise durch die Veröffentlichung der Ergebnisse dem Druckereigewerbe Arbeit verschafft werden kann.

Gesuche um die Bewilligung von Bundeshilfe sind an den Delegierten für Arbeitsbeschaffung zu richten. Dieser holt nötigenfalls die Meinungsäußerung mitinteressierter Bundesverwaltungen, wissenschaftlicher Organisationen oder anderer an der Frage beteiligten Stellen ein und überweist dann das Gesuch einer besonderen Kommission. Diese setzt sich aus je 3 Vertretern der Wissenschaft, der Wirtschaft und der Bundesverwaltung zusammen und wird vom Delegierten für Arbeitsbeschaffung präsidiert. Sie prüft die Gesuche und stellt dem Eidg. Militärdepartement Antrag über Annahme oder Ablehnung, Höhe und Zeitdauer der zu gewährenden Unterstützung sowie die gegebenenfalls daran zu knüpfenden Bedingungen. Der Entscheid liegt beim Eidg. Militärdepartement in Verbindung mit dem Eidg. Finanz- und Zolldepartement. Die Kontrolle über die Forschungen wurde dem Bundesamt für Industrie, Gewerbe und Arbeit übertragen, das Fachexperten zuziehen kann.

Das Reglement enthält im weiteren Bestimmungen über die Berichterstattung bezüglich des Stands der Forschungsarbeiten, die Anmeldung von Schutzrechten und die Verwendung der Forschungsergebnisse.

Im Frühjahr 1944 bewilligte der Bundesrat einen ersten Kredit in der Höhe von 4 Millionen Franken. Bisher wurden 36 Forschungen mit einem Kostenbeitrag von 3 371 000 Franken unterstützt.

O. Zipfel, Präsident der Kommission
zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung
in der Schweiz